

(19) 中华人民共和国国家知识产权局



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 102438593 A

(43) 申请公布日 2012. 05. 02

(21) 申请号 201080018011. 2

(51) Int. Cl.

(22) 申请日 2010. 04. 23

A61K 9/14 (2006. 01)

(30) 优先权数据

2009901744 2009. 04. 24 AU

61/172, 278 2009. 04. 24 US

(85) PCT申请进入国家阶段日

2011. 10. 24

(86) PCT申请的申请数据

PCT/AU2010/000464 2010. 04. 23

(87) PCT申请的公布数据

W02010/121320 EN 2010. 10. 28

(71) 申请人 伊休蒂卡有限公司

地址 澳大利亚西澳大利亚

(72) 发明人 艾伦·多德 费利克斯·迈泽尔

阿德里安·拉塞尔 马克·诺雷特

H·威廉·博施

(74) 专利代理机构 中科专利商标代理有限责任

公司 11021

代理人 王旭

权利要求书 9 页 说明书 57 页 附图 5 页

(54) 发明名称

高体积分数的包封纳米颗粒的制备

(57) 摘要

本发明涉及使用干磨法制备生物活性物质的颗粒的方法以及包含这种物质的组合物、使用颗粒形式的所述生物活性物质和 / 或组合物制备的药物，并涉及使用治疗有效量的通过所述药物施用的所述生物活性物质治疗动物（包括人）的方法。

1. 一种制备组合物的方法,所述方法包括以下步骤:

在包含多个碾磨体的磨机中干磨固体生物活性物质和可碾磨的研磨基质,所述干磨持续的时间周期足以制备分散在至少部分经碾磨的研磨物质中的所述生物活性物质的颗粒,其中由所述方法制备的所述组合物包含体积分数等于或大于 25v/v% 的所述生物活性化合物的颗粒。

2. 权利要求 1 所述的方法,其中以颗粒数目计确定的平均粒度等于或小于选自由下列各项组成的组的尺寸:10,000nm、8000nm、6000nm、5000nm、4000nm、3000nm、2000nm、1900nm、1800nm、1700nm、1600nm、1500nm、1400nm、1300nm、1200nm、1100nm、1000nm、900nm、800nm、700nm、600nm、500nm、400nm、300nm、200nm 和 100nm。

3. 权利要求 1 所述的方法,其中所述颗粒的以颗粒体积计确定的中值粒度等于或小于选自由下列各项组成的组的尺寸:20000nm、15000nm、10000nm、7500nm、5000nm、2000nm、1900nm、1800nm、1700nm、1600nm、1500nm、1400nm、1300nm、1200nm、1100nm、1000nm、900nm、800nm、700nm、600nm、500nm、400nm、300nm、200nm 和 100nm。

4. 权利要求 3 所述的方法,其中以颗粒体积计,选自由 50%、60%、70%、80%、90%、95% 和 100% 组成的组的百分比的颗粒小于:

- a. 2000nm(% < 2000nm); 或
- b. 1000nm(% < 1000nm);

或者,选自 0%、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95% 和 100% 的百分比的颗粒小于:

- c. 500nm(% < 500nm);
- d. 300nm(% < 300nm); 或
- e. 200nm(% < 200nm)。

5. 权利要求 3 所述的方法,其中如以颗粒体积计测量的所述粒度分布的 Dx 选自由下列各项组成的组:小于或等于 10,000nm、小于或等于 5000nm、小于或等于 3000nm、小于或等于 2000nm、小于或等于 1900nm、小于或等于 1800nm、小于或等于 1700nm、小于或等于 1600nm、小于或等于 1500nm、小于或等于 1400nm、小于或等于 1300nm、小于或等于 1200nm、小于或等于 1100nm、小于或等于 1000nm、小于或等于 900nm、小于或等于 800nm、小于或等于 700nm、小于或等于 600nm、小于或等于 500nm、小于或等于 400nm、小于或等于 300nm、小于或等于 200nm 和小于或等于 100nm; 其中 x 大于或等于 90。

6. 前述任一项权利要求所述的方法,其中所述碾磨时间周期是选自由下列各项组成的组的范围:10 分钟-2 小时、10 分钟-90 分钟、10 分钟-1 小时、10 分钟-45 分钟、10 分钟-30 分钟、5 分钟-30 分钟、5 分钟-20 分钟、2 分钟-10 分钟、2 分钟-5 分钟、1 分钟-20 分钟、1 分钟-10 分钟以及 1 分钟-5 分钟。

7. 前述任一项权利要求所述方法,其中所述干磨在机械搅拌的磨碎机(水平式或竖立式)、振动研磨机或章动磨中进行,其中碾磨介质是具有选自由下列各项组成的组的直径的钢球:1-20mm、2-15mm 以及 3-10mm。

8. 前述任一项权利要求所述的方法,其中在任何给定的时间时在所述磨机中所述生物活性物质和研磨基质的总组合量等于或大于选自由下列各项组成的组的质量:200 克、500 克、1kg、2kg、5kg、10kg、20kg、30kg、50kg、75kg、100kg、150kg、200kg。

9. 前述权利要求中任一项所述的方法,其中所述生物活性物质选自由下列各项组成的组中:杀真菌剂、杀虫剂、除草剂、种子处理剂、药用化妆品、化妆品、补充药物、天然产物、维生素、营养物、营养制品、药物活性物质、生物制剂、氨基酸、蛋白质、肽、核苷酸、核酸、添加剂、食品和食品成分及其类似物、同系物和一级衍生物。

10. 前述权利要求中任一项所述的方法,其中所述生物活性物质选自由下列各项组成的组中:吲哚美辛、双氯芬酸、甲氧萘普酸、美洛昔康、美他沙酮、环孢素A、孕酮、塞来考昔、西洛他唑、环丙沙星、2,4-二氯苯氧乙酸、蒽醌、一水肌酸、草甘膦、氯吡嘧磺隆、代森锰锌、甲磺隆、沙丁胺醇、硫磺、苯磺隆和雌二醇或它们任何的盐或衍生物。

11. 前述权利要求中任一项所述的方法,其中所述研磨基质是单一物质或两种或多种物质以任何比例的混合物,其中,所述单一物质或两种或多种物质的混合物选自由下列各项组成的组:甘露醇、山梨醇、异麦芽糖醇、木糖醇、麦芽糖醇、乳糖醇、赤藻糖醇、阿糖醇、核糖醇、葡萄糖、果糖、甘露糖、半乳糖、无水乳糖、乳糖一水合物、蔗糖、麦芽糖、海藻糖、麦芽糖糊精、糊精、菊粉、葡聚糖、聚葡萄糖、淀粉、小麦粉、玉米粉、米粉、米淀粉、木薯粉、木薯淀粉、马铃薯粉、马铃薯淀粉、其他粉和淀粉、奶粉、脱脂奶粉、其他乳固体及衍生物、大豆粉、豆粕或其他大豆产品、纤维素、微晶纤维素、基于微晶纤维素的共混物质、预胶化(或部分预胶化)淀粉、HPMC、CMC、HPC、柠檬酸、酒石酸、苹果酸、马来酸、富马酸、抗坏血酸、琥珀酸、柠檬酸钠、酒石酸钠、苹果酸钠、抗坏血酸钠、柠檬酸钾、酒石酸钾、苹果酸钾、抗坏血酸钾、碳酸钠、碳酸钾、碳酸镁、碳酸氢钠、碳酸氢钾和碳酸钙、二碱式磷酸钙、三碱式磷酸钙、硫酸钠、氯化钠、偏亚硫酸氢钠、硫代硫酸钠、氯化铵、芒硝、碳酸铵、硫酸氢钠、硫酸镁、钾明矾、氯化钾、硫酸氢钠、氢氧化钠、晶状氢氧化物、碳酸氢盐、氯化铵、盐酸甲胺、溴化铵、二氧化硅、气相法白炭黑、氧化铝、二氧化钛、滑石、白垩、云母、高岭土、膨润土、锂蒙脱石、三硅酸镁、粘土基物质或硅酸铝、十二烷基硫酸钠、十八烷基硫酸钠、十六烷基硫酸钠、十六烷基十八烷基硫酸钠、多库酯钠、脱氧胆酸钠、N-十二烷酰肌氨酸钠盐、单硬脂酸甘油酯、二硬脂酸甘油酯、棕榈酸硬脂酸甘油酯、山嵛酸甘油酯、辛酸甘油酯、油酸甘油酯、苯扎氯铵、CTAB、CTAC、溴化十六烷基三甲铵、十六烷基氯化吡啶鎓、十六烷基溴化吡啶鎓、苄索氯铵、PEG 40硬脂酸酯、PEG 100硬脂酸酯、泊洛沙姆188、泊洛沙姆338、泊洛沙姆407、聚氧乙烯2-硬脂醚、聚氧乙烯100-硬脂醚、聚氧乙烯20-硬脂醚、聚氧乙烯10-硬脂醚、聚氧乙烯20-十六烷基醚、聚山梨醇酯20、聚山梨醇酯40、聚山梨醇酯60、聚山梨醇酯61、聚山梨醇酯65、聚山梨醇酯80、聚氧乙烯35-蓖麻油、聚氧乙烯40-蓖麻油、聚氧乙烯60-蓖麻油、聚氧乙烯100-蓖麻油、聚氧乙烯200-蓖麻油、聚氧乙烯40-氢化蓖麻油、聚氧乙烯60-氢化蓖麻油、聚氧乙烯100-氢化蓖麻油、聚氧乙烯200-氢化蓖麻油、十六醇十八醇混合物、聚乙二醇15-羟基硬脂酸酯、失水山梨糖醇单棕榈酸酯、失水山梨糖醇单硬脂酸酯、失水山梨糖醇三油酸酯、蔗糖棕榈酸酯、蔗糖硬脂酸酯、蔗糖二硬脂酸酯、蔗糖月桂酸酯、甘油胆酸、甘醇酸钠、胆酸、胆酸钠、脱氧胆酸钠、脱氧胆酸、牛磺胆酸钠、牛磺胆酸、牛磺脱氧胆酸钠、牛磺脱氧胆酸、大豆卵磷脂、磷脂酰胆碱、磷脂酰乙醇胺、磷脂酰丝氨酸、磷脂酰肌醇、PEG4000、PEG6000、PEG8000、PEG10000、PEG20000、烷基磺酸萘缩合物/木素磺酸盐共混物、十二烷基苯磺酸钙、十二烷基苯磺酸钠、萘磺酸二异丙酯、赤藻糖醇二硬脂酸酯、萘磺酸盐甲醛缩合物、壬基酚聚氧乙烯醚(poe-30)、三苯乙烯基酚聚氧乙烯醚、聚氧乙烯(15)牛油烷基胺、烷基萘磺酸钠、烷基萘磺酸钠缩合物、烷基苯磺酸钠、异丙基萘磺酸钠、甲基萘磺酸钠甲醛、正

丁基萘磺酸钠、十三烷醇聚氧乙烯醚 (poe-18)、三乙醇胺异癸醇磷酸酯、三乙醇胺三苯乙烯基磷酸酯、三苯乙烯基酚聚氧乙烯醚硫酸酯、双 (2-羟乙基) 牛油烷基胺。

12. 权利要求 11 所述的方法, 其中所述单一物质的浓度或两种或多种物质的混合物中的主要组分的浓度选自由下列各项组成的组中 :5-99% w/w、10-95% w/w、15-85% w/w、20-80% w/w、25-75% w/w、30-60% w/w、40-50% w/w, 所述第二或其次的物质的浓度选自由下列各项组成的组中 :5-50% w/w、5-40% w/w、5-30% w/w、5-20% w/w、10-40% w/w、10-30% w/w、10-20% w/w、20-40% w/w 或者 20-30% w/w 或如果所述第二或其次的物质是表面活性剂或水溶性聚合物, 则所述浓度从以下浓度中选出 :0.1-10% w/w、0.1-5% w/w、0.1-2.5% w/w、0.1-2% w/w、0.1-1%、0.5-5% w/w、0.5-3% w/w、0.5-2% w/w、0.5-1.5%、0.5-1% w/w、0.75-1.25% w/w、0.75-1% 和 1% w/w。

13. 前述权利要求中任一项所述的方法, 其中所述研磨基质选自由下列各项组成的组中 :

a. 无水乳糖或与选自由下列各项组成的组的至少一种物质相结合的无水乳糖 :乳糖一水合物 ;木糖醇 ;微晶纤维素 ;蔗糖 ;葡萄糖 ;氯化钠 ;滑石 ;高岭土 ;碳酸钙 ;苹果酸 ;柠檬酸三钠二水合物 ;D, L- 苹果酸 ;戊烷硫酸钠 ;十八烷基硫酸钠 ;Brij700 ;Brij76 ;正十二烷酰肌氨酸钠 ;卵磷脂 ;多库酯钠 ;聚氧乙烯 -40- 硬脂酸酯 ;Aerosil R972 热解法二氧化硅 ;十二烷基硫酸钠或其他链长度为 C5-C18 的烷基硫酸盐表面活性剂 ;聚乙烯吡咯烷酮 ;十二烷基硫酸钠和聚乙二醇 40 硬脂酸酯、十二烷基硫酸钠和聚乙二醇 100 硬脂酸酯、十二烷基硫酸钠和 PEG 3000、十二烷基硫酸钠和 PEG 6000、十二烷基硫酸钠和 PEG 8000、十二烷基硫酸钠和 PEG10000、十二烷基硫酸钠和 Brij700、十二烷基硫酸钠和泊洛沙姆 407、十二烷基硫酸钠和泊洛沙姆 338、十二烷基硫酸钠和泊洛沙姆 188 ;泊洛沙姆 407、泊洛沙姆 338、泊洛沙姆 188、烷基磺酸萘缩合物 / 木素磺酸盐掺合物 ;十二烷基苯磺酸钙 (支链) ;萘磺酸二异丙酯 ;赤藻糖醇二硬脂酸酯 ;直链和支链十二烷基苯磺酸 ;萘磺酸盐甲醛缩合物 ;壬基酚聚氧乙烯醚, POE-30 ;磷酸酯, 三苯乙烯基酚聚氧乙烯醚, 游离酸 ;聚氧乙烯 (15) 牛油烷基胺 ;烷基萘磺酸钠 ;烷基萘磺酸钠缩合物 ;烷基苯磺酸钠 ;异丙基萘磺酸钠 ;甲基萘钠 ;甲醛磺酸盐 ;正丁基萘磺酸的钠盐 ;十三烷醇聚氧乙烯醚, POE-18 ;三乙醇胺异癸醇磷酸酯 ;三乙醇胺三苯乙烯基磷酸酯 ;三苯乙烯基酚聚氧乙烯醚硫酸酯 ;双 (2-羟乙基) 牛油烷基胺 ;

b. 甘露醇或与选自由下列各项组成的组的至少一种物质相结合的甘露醇 :乳糖一水合物 ;木糖醇 ;无水乳糖 ;微晶纤维素 ;蔗糖 ;葡萄糖 ;氯化钠 ;滑石 ;高岭土 ;碳酸钙 ;苹果酸 ;柠檬酸三钠二水合物 ;D, L- 苹果酸 ;戊烷硫酸钠 ;十八烷基硫酸钠 ;Brij700 ;Brij76 ;正十二烷酰肌氨酸钠 ;卵磷脂 ;多库酯钠 ;聚氧乙烯 -40- 硬脂酸酯 ;Aerosil R972 热解法二氧化硅 ;十二烷基硫酸钠或其他链长度为 C5-C18 的烷基硫酸盐表面活性剂 ;聚乙烯吡咯烷酮 ;十二烷基硫酸钠和聚乙二醇 40 硬脂酸酯、十二烷基硫酸钠和聚乙二醇 100 硬脂酸酯、十二烷基硫酸钠和 PEG 3000、十二烷基硫酸钠和 PEG 6000、十二烷基硫酸钠和 PEG 8000、十二烷基硫酸钠和 PEG 10000、十二烷基硫酸钠和 Brij700、十二烷基硫酸钠和泊洛沙姆 407、十二烷基硫酸钠和泊洛沙姆 338、十二烷基硫酸钠和泊洛沙姆 188 ;泊洛沙姆 407、泊洛沙姆 338、泊洛沙姆 188、烷基磺酸萘缩合物 / 木素磺酸盐掺合物 ;十二烷基苯磺酸钙 (支链) ;萘磺酸二异丙酯 ;赤藻糖醇二硬脂酸酯 ;直链和支链十二烷基苯磺酸 ;萘磺酸盐甲醛

缩合物；壬基酚聚氧乙烯醚，POE-30；磷酸酯，三苯乙烯基酚聚氧乙烯醚，游离酸；聚氧乙烯(15)牛油烷基胺；烷基萘磺酸钠；烷基萘磺酸钠缩合物；烷基苯磺酸钠；异丙基萘磺酸钠；甲基萘钠；甲醛磺酸盐；正丁基萘磺酸的钠盐；十三烷醇聚氧乙烯醚，POE-18；三乙醇胺异癸醇磷酸酯；三乙醇胺三苯乙烯基磷酸酯；三苯乙烯基酚聚氧乙烯醚硫酸酯；双(2-羟乙基)牛油烷基胺；

c. 蔗糖或与选自由下列各项组成的组的至少一种物质相结合的蔗糖：乳糖一水合物；无水乳糖；甘露醇；微晶纤维素；葡萄糖；氯化钠；滑石；高岭土；碳酸钙；苹果酸；酒石酸；柠檬酸三钠二水合物；D, L-苹果酸；戊烷硫酸钠；十八烷基硫酸钠；Brij700；Brij76；正十二烷酰肌氨酸钠；卵磷脂；多库酯钠；聚氧乙烯-40-硬脂酸酯；Aerosil R972 热解法二氧化硅；十二烷基硫酸钠或其他链长度为C5-C18的烷基硫酸盐表面活性剂；聚乙烯吡咯烷酮；十二烷基硫酸钠和聚乙二醇40硬脂酸酯、十二烷基硫酸钠和聚乙二醇100硬脂酸酯、十二烷基硫酸钠和PEG 3000、十二烷基硫酸钠和PEG 6000、十二烷基硫酸钠和PEG 8000、十二烷基硫酸钠和PEG10000、十二烷基硫酸钠和Brij700、十二烷基硫酸钠和泊洛沙姆407、十二烷基硫酸钠和泊洛沙姆338、十二烷基硫酸钠和泊洛沙姆188、泊洛沙姆407、泊洛沙姆338、泊洛沙姆188、烷基磺酸萘缩合物/木素磺酸盐掺合物；十二烷基苯磺酸钙(支链)；萘磺酸二异丙酯；赤藻糖醇二硬脂酸酯；直链和支链十二烷基苯磺酸；萘磺酸盐甲醛缩合物；壬基酚聚氧乙烯醚，POE-30；磷酸酯；三苯乙烯基酚聚氧乙烯醚，游离酸；聚氧乙烯(15)牛油烷基胺；烷基萘磺酸钠；烷基萘磺酸钠缩合物；烷基苯磺酸钠；异丙基萘磺酸钠；甲基萘钠；甲醛磺酸盐；正丁基萘磺酸的钠盐；十三烷醇聚氧乙烯醚，POE-18；三乙醇胺异癸醇磷酸酯；三乙醇胺三苯乙烯基磷酸酯；三苯乙烯基酚聚氧乙烯醚硫酸酯；双(2-羟乙基)牛油烷基胺；

d. 葡萄糖或与选自由下列各项组成的组的至少一种物质相结合的葡萄糖：乳糖一水合物；无水乳糖；甘露醇；微晶纤维素；蔗糖；氯化钠；滑石；高岭土；碳酸钙；苹果酸；酒石酸；柠檬酸三钠二水合物；D, L-苹果酸；戊烷硫酸钠；十八烷基硫酸钠；Brij700；Brij76；正十二烷酰肌氨酸钠；卵磷脂；多库酯钠；聚氧乙烯-40-硬脂酸酯；Aerosil R972 热解法二氧化硅；十二烷基硫酸钠或其他链长度为C5-C18的烷基硫酸盐表面活性剂；聚乙烯吡咯烷酮；十二烷基硫酸钠和聚乙二醇40硬脂酸酯、十二烷基硫酸钠和聚乙二醇100硬脂酸酯、十二烷基硫酸钠和PEG 3000、十二烷基硫酸钠和PEG 6000、十二烷基硫酸钠和PEG 8000、十二烷基硫酸钠和PEG 10000、十二烷基硫酸钠和Brij700、十二烷基硫酸钠和泊洛沙姆407、十二烷基硫酸钠和泊洛沙姆338、十二烷基硫酸钠和泊洛沙姆188、泊洛沙姆407、泊洛沙姆338、泊洛沙姆188、烷基磺酸萘缩合物/木素磺酸盐掺合物；十二烷基苯磺酸钙(支链)；萘磺酸二异丙酯；赤藻糖醇二硬脂酸酯；直链和支链十二烷基苯磺酸；萘磺酸盐甲醛缩合物；壬基酚聚氧乙烯醚，POE-30；磷酸酯；三苯乙烯基酚聚氧乙烯醚，游离酸；聚氧乙烯(15)牛油烷基胺；烷基萘磺酸钠；烷基萘磺酸钠缩合物；烷基苯磺酸钠；异丙基萘磺酸钠；甲基萘钠；甲醛磺酸盐；正丁基萘磺酸的钠盐；十三烷醇聚氧乙烯醚，POE-18；三乙醇胺异癸醇磷酸酯；三乙醇胺三苯乙烯基磷酸酯；三苯乙烯基酚聚氧乙烯醚硫酸酯；双(2-羟乙基)牛油烷基胺；

e. 氯化钠或与选自由下列各项组成的组的至少一种物质相结合的氯化钠：乳糖一水合物；无水乳糖；甘露醇；微晶纤维素；蔗糖；葡萄糖；滑石；高岭土；碳酸钙；苹果酸；酒石

酸；柠檬酸三钠二水合物；D, L- 苹果酸；戊烷硫酸钠；十八烷基硫酸钠；Brij700；Brij76；正十二烷酰肌氨酸钠；卵磷脂；多库酯钠；聚氧乙烯-40-硬脂酸酯；Aerosil R972 热解法二氧化硅；十二烷基硫酸钠或其他链长度为 C5-C18 的烷基硫酸盐表面活性剂；聚乙烯吡咯烷酮；十二烷基硫酸钠和聚乙二醇 40 硬脂酸酯、十二烷基硫酸钠和聚乙二醇 100 硬脂酸酯、十二烷基硫酸钠和 PEG 3000、十二烷基硫酸钠和 PEG 6000、十二烷基硫酸钠和 PEG 8000、十二烷基硫酸钠和 PEG 10000、十二烷基硫酸钠和 Brij700、十二烷基硫酸钠和泊洛沙姆 407、十二烷基硫酸钠和泊洛沙姆 338、十二烷基硫酸钠和泊洛沙姆 188、泊洛沙姆 407、泊洛沙姆 338、泊洛沙姆 188、烷基磺酸萘缩合物 / 木素磺酸盐掺合物；十二烷基苯磺酸钙（支链）；萘磺酸二异丙酯；赤藻糖醇二硬脂酸酯；直链和支链十二烷基苯磺酸；萘磺酸盐甲醛缩合物；壬基酚聚氧乙烯醚，POE-30；磷酸酯；三苯乙烯基酚聚氧乙烯醚，游离酸；聚氧乙烯(15)牛油烷基胺；烷基萘磺酸钠；烷基萘磺酸钠缩合物；烷基苯磺酸钠；异丙基萘磺酸钠；甲基萘钠；甲醛磺酸盐；正丁基萘磺酸的钠盐；十三烷醇聚氧乙烯醚，POE-18；三乙醇胺异癸醇磷酸酯；三乙醇胺三苯乙烯基磷酸酯；三苯乙烯基酚聚氧乙烯醚硫酸酯；双(2-羟乙基)牛油烷基胺；

f. 木糖醇或与选自由下列各项组成的组的至少一种物质相结合的木糖醇：乳糖一水合物；无水乳糖；甘露醇；微晶纤维素；蔗糖；葡萄糖；氯化钠；滑石；高岭土；碳酸钙；苹果酸；酒石酸；柠檬酸三钠二水合物；D, L- 苹果酸；戊烷硫酸钠；十八烷基硫酸钠；Brij700；Brij76；正十二烷酰肌氨酸钠；卵磷脂；多库酯钠；聚氧乙烯-40-硬脂酸酯；Aerosil R972 热解法二氧化硅；十二烷基硫酸钠或其他链长度为 C5-C18 的烷基硫酸盐表面活性剂；聚乙烯吡咯烷酮；十二烷基硫酸钠和聚乙二醇 40 硬脂酸酯、十二烷基硫酸钠和聚乙二醇 100 硬脂酸酯、十二烷基硫酸钠和 PEG 3000、十二烷基硫酸钠和 PEG 6000、十二烷基硫酸钠和 PEG 8000、十二烷基硫酸钠和 PEG 10000、十二烷基硫酸钠和 Brij700、十二烷基硫酸钠和泊洛沙姆 407、十二烷基硫酸钠和泊洛沙姆 338、十二烷基硫酸钠和泊洛沙姆 188、泊洛沙姆 407、泊洛沙姆 338、泊洛沙姆 188、烷基磺酸萘缩合物 / 木素磺酸盐掺合物；十二烷基苯磺酸钙（支链）；萘磺酸二异丙酯；赤藻糖醇二硬脂酸酯；直链和支链十二烷基苯磺酸；萘磺酸盐甲醛缩合物；壬基酚聚氧乙烯醚，POE-30；磷酸酯；三苯乙烯基酚聚氧乙烯醚，游离酸；聚氧乙烯(15)牛油烷基胺；烷基萘磺酸钠；烷基萘磺酸钠缩合物；烷基苯磺酸钠；异丙基萘磺酸钠；甲基萘钠；甲醛磺酸盐；正丁基萘磺酸的钠盐；十三烷醇聚氧乙烯醚，POE-18；三乙醇胺异癸醇磷酸酯；三乙醇胺三苯乙烯基磷酸酯；三苯乙烯基酚聚氧乙烯醚硫酸酯；双(2-羟乙基)牛油烷基胺；

g. 酒石酸或与选自由下列各项组成的组的至少一种物质相结合的酒石酸：乳糖一水合物；无水乳糖；甘露醇；微晶纤维素；蔗糖；葡萄糖；氯化钠；滑石；高岭土；碳酸钙；苹果酸；柠檬酸三钠二水合物；D, L- 苹果酸；戊烷硫酸钠；十八烷基硫酸钠；Brij700；Brij76；正十二烷酰肌氨酸钠；卵磷脂；多库酯钠；聚氧乙烯-40-硬脂酸酯；Aerosil R972 热解法二氧化硅；十二烷基硫酸钠或其他链长度为 C5-C18 的烷基硫酸盐表面活性剂；聚乙烯吡咯烷酮；十二烷基硫酸钠和聚乙二醇 40 硬脂酸酯、十二烷基硫酸钠和聚乙二醇 100 硬脂酸酯、十二烷基硫酸钠和 PEG 3000、十二烷基硫酸钠和 PEG 6000、十二烷基硫酸钠和 PEG 8000、十二烷基硫酸钠和 PEG 10000、十二烷基硫酸钠和 Brij700、十二烷基硫酸钠和泊洛沙姆 407、十二烷基硫酸钠和泊洛沙姆 338、十二烷基硫酸钠和泊洛沙姆 188、泊洛沙姆 407、泊洛

沙姆 338、泊洛沙姆 188、烷基磺酸萘缩合物 / 木素磺酸盐掺合物 ; 十二烷基苯磺酸钙 (支链) ; 萘磺酸二异丙酯 ; 赤藻糖醇二硬脂酸酯 ; 直链和支链十二烷基苯磺酸 ; 萘磺酸盐甲醛缩合物 ; 壬基酚聚氧乙烯醚 , POE-30 ; 磷酸酯 ; 三苯乙烯基酚聚氧乙烯醚 , 游离酸 ; 聚氧乙烯 (15) 牛油烷基胺 ; 烷基萘磺酸钠 ; 烷基萘磺酸钠缩合物 ; 烷基苯磺酸钠 ; 异丙基萘磺酸钠 ; 甲基萘钠 ; 甲醛磺酸盐 ; 正丁基萘磺酸的钠盐 ; 十三烷醇聚氧乙烯醚 , POE-18 ; 三乙醇胺异癸醇磷酸酯 ; 三乙醇胺三苯乙烯基磷酸酯 ; 三苯乙烯基酚聚氧乙烯醚硫酸酯 ; 双 (2- 羟乙基) 牛油烷基胺 ;

h. 微晶纤维素或与选自由下列各项组成的组的至少一种物质相结合的微晶纤维素 : 乳糖一水合物 ; 木糖醇 ; 无水乳糖 ; 甘露醇 ; 蔗糖 ; 葡萄糖 ; 氯化钠 ; 滑石 ; 高岭土 ; 碳酸钙 ; 苹果酸 ; 酒石酸 ; 柠檬酸三钠二水合物 ; D, L- 苹果酸 ; 戊烷硫酸钠 ; 十八烷基硫酸钠 ; Brij700 ; Brij76 ; 正十二烷酰肌氨酸钠 ; 卵磷脂 ; 多库酯钠 ; 聚氧乙烯 -40- 硬脂酸酯 ; Aerosil R972 热解法二氧化硅 ; 十二烷基硫酸钠或其他链长度为 C5-C18 的烷基硫酸盐表面活性剂 ; 聚乙烯吡咯烷酮 ; 十二烷基硫酸钠和聚乙二醇 40 硬脂酸酯、十二烷基硫酸钠和聚乙二醇 100 硬脂酸酯、十二烷基硫酸钠和 PEG3000 、十二烷基硫酸钠和 PEG 6000 、十二烷基硫酸钠和 PEG 8000 、十二烷基硫酸钠和 PEG 10000 、十二烷基硫酸钠和 Brij700 、十二烷基硫酸钠和泊洛沙姆 407 、十二烷基硫酸钠和泊洛沙姆 338 、十二烷基硫酸钠和泊洛沙姆 188 、泊洛沙姆 407 、泊洛沙姆 338 、泊洛沙姆 188 、烷基磺酸萘缩合物 / 木素磺酸盐掺合物 ; 十二烷基苯磺酸钙 (支链) ; 萘磺酸二异丙酯 ; 赤藻糖醇二硬脂酸酯 ; 直链和支链十二烷基苯磺酸 ; 萘磺酸盐甲醛缩合物 ; 壬基酚聚氧乙烯醚 , POE-30 ; 磷酸酯 ; 三苯乙烯基酚聚氧乙烯醚 , 游离酸 ; 聚氧乙烯 (15) 牛油烷基胺 ; 烷基萘磺酸钠 ; 烷基萘磺酸钠缩合物 ; 烷基苯磺酸钠 ; 异丙基萘磺酸钠 ; 甲基萘钠 ; 甲醛磺酸盐 ; 正丁基萘磺酸的钠盐 ; 十三烷醇聚氧乙烯醚 , POE-18 ; 三乙醇胺异癸醇磷酸酯 ; 三乙醇胺三苯乙烯基磷酸酯 ; 三苯乙烯基酚聚氧乙烯醚硫酸酯 ; 双 (2- 羟乙基) 牛油烷基胺 ;

i. 高岭土 , 其与选自由下列各项组成的组的至少一种物质相结合 : 乳糖一水合物 ; 木糖醇 ; 无水乳糖 ; 甘露醇 ; 微晶纤维素 ; 蔗糖 ; 葡萄糖 ; 氯化钠 ; 滑石 ; 高岭土 ; 碳酸钙 ; 苹果酸 ; 酒石酸 ; 柠檬酸三钠二水合物 ; D, L- 苹果酸 ; 戊烷硫酸钠 ; 十八烷基硫酸钠 ; Brij700 ; Brij76 ; 正十二烷酰肌氨酸钠 ; 卵磷脂 ; 多库酯钠 ; 聚氧乙烯 -40- 硬脂酸酯 ; Aerosil R972 热解法二氧化硅 ; 十二烷基硫酸钠或其他链长度为 C5-C18 的烷基硫酸盐表面活性剂 ; 聚乙烯吡咯烷酮 ; 十二烷基硫酸钠和聚乙二醇 40 硬脂酸酯、十二烷基硫酸钠和聚乙二醇 100 硬脂酸酯、十二烷基硫酸钠和 PEG 3000 、十二烷基硫酸钠和 PEG 6000 、十二烷基硫酸钠和 PEG 8000 、十二烷基硫酸钠和 PEG 10000 、十二烷基硫酸钠和 Brij700 、十二烷基硫酸钠和泊洛沙姆 407 、十二烷基硫酸钠和泊洛沙姆 338 、十二烷基硫酸钠和泊洛沙姆 188 、泊洛沙姆 407 、泊洛沙姆 338 、泊洛沙姆 188 、烷基磺酸萘缩合物 / 木素磺酸盐掺合物 ; 十二烷基苯磺酸钙 (支链) ; 萘磺酸二异丙酯 ; 赤藻糖醇二硬脂酸酯 ; 直链和支链十二烷基苯磺酸 ; 萘磺酸盐甲醛缩合物 ; 壬基酚聚氧乙烯醚 , POE-30 ; 磷酸酯 ; 三苯乙烯基酚聚氧乙烯醚 , 游离酸 ; 聚氧乙烯 (15) 牛油烷基胺 ; 烷基萘磺酸钠 ; 烷基萘磺酸钠缩合物 ; 烷基苯磺酸钠 ; 异丙基萘磺酸钠 ; 甲基萘钠 ; 甲醛磺酸盐 ; 正丁基萘磺酸的钠盐 ; 十三烷醇聚氧乙烯醚 , POE-18 ; 三乙醇胺异癸醇磷酸酯 ; 三乙醇胺三苯乙烯基磷酸酯 ; 三苯乙烯基酚聚氧乙烯醚硫酸酯 ; 双 (2- 羟乙基) 牛油烷基胺 ;

j. 滑石,其与选自由下列各项组成的组的至少一种物质相结合:乳糖一水合物;木糖醇;无水乳糖;甘露醇;微晶纤维素;蔗糖;葡萄糖;氯化钠;高岭土;碳酸钙;苹果酸;酒石酸;柠檬酸三钠二水合物;D, L- 苹果酸;戊烷硫酸钠;十八烷基硫酸钠;Brij700;Brij76;正十二烷酰肌氨酸钠;卵磷脂;多库酯钠;聚氧乙烯-40-硬脂酸酯;Aerosil R972 热解法二氧化硅;十二烷基硫酸钠或其他链长度为 C5-C18 的烷基硫酸盐表面活性剂;聚乙烯吡咯烷酮;十二烷基硫酸钠和聚乙二醇 40 硬脂酸酯、十二烷基硫酸钠和聚乙二醇 100 硬脂酸酯、十二烷基硫酸钠和 PEG 3000、十二烷基硫酸钠和 PEG 6000、十二烷基硫酸钠和 PEG 8000、十二烷基硫酸钠和 PEG 10000、十二烷基硫酸钠和 Brij700、十二烷基硫酸钠和泊洛沙姆 407、十二烷基硫酸钠和泊洛沙姆 338、十二烷基硫酸钠和泊洛沙姆 188、泊洛沙姆 407、泊洛沙姆 338、泊洛沙姆 188、烷基磺酸萘缩合物 / 木素磺酸盐掺合物;十二烷基苯磺酸钙(支链);萘磺酸二异丙酯;赤藻糖醇二硬脂酸酯;直链和支链十二烷基苯磺酸;萘磺酸盐甲醛缩合物;壬基酚聚氧乙烯醚, POE-30;磷酸酯;三苯乙烯基酚聚氧乙烯醚, 游离酸;聚氧乙烯(15)牛油烷基胺;烷基萘磺酸钠;烷基萘磺酸钠缩合物;烷基苯磺酸钠;异丙基萘磺酸钠;甲基萘钠;甲醛磺酸盐;正丁基萘磺酸的钠盐;十三烷醇聚氧乙烯醚, POE-18;三乙醇胺异癸醇磷酸酯;三乙醇胺三苯乙烯基磷酸酯;三苯乙烯基酚聚氧乙烯醚硫酸酯;双(2-羟乙基)牛油烷基胺。

14. 前述权利要求中任一项所述的方法,其中使用碾磨助剂或多种碾磨助剂的组合,其中所述碾磨助剂选自由下列各项组成的组:胶体二氧化硅、固体或半固体表面活性剂、液体表面活性剂、可以被制成固体或半固体的表面活性剂、聚合物、硬脂酸和其衍生物。

15. 权利要求 14 所述的方法,其中所述表面活性剂选自由下列各项组成的组:聚氧乙烷基醚、聚氧乙烯硬脂酸酯、泊洛沙姆、基于肌氨酸的表面活性剂、聚山梨醇酯、烷基硫酸盐和其他硫酸盐表面活性剂、乙氧基化蓖麻油、聚乙烯吡咯烷酮、基于脱氧胆酸盐的表面活性剂、基于三甲基铵的表面活性剂、卵磷脂和其他磷脂和胆汁盐。

16. 权利要求 14 或 15 所述的方法,其中所述表面活性剂选自由以下各项组成的组:十二烷基硫酸钠、多库酯钠、脱氧胆酸钠、N-十二烷酰肌氨酸钠盐、苯扎氯铵、十六烷基氯化吡啶鎓、十六烷基溴化吡啶鎓、苯索氯铵、PEG 40 硬脂酸酯、PEG 100 硬脂酸酯、泊洛沙姆 188、Brij72、Brij700、Brij78、Brij76、克列莫佛 EL、克列莫佛 RH-40、Dehscofix920、Kollidon 25、Kraftsperse1251、卵磷脂、泊洛沙姆 407、聚乙二醇 3000、聚乙二醇 8000、聚乙烯吡咯烷酮、十二烷基苯磺酸钠、十八烷基硫酸钠、戊烷磺酸钠、soluplus HS15、Teric305、Tersperse 2700、Terwet 1221、Terwet 3785、吐温 80 和聚山梨醇酯 61。

17. 权利要求 14-16 中任一项所述的方法,其中所述碾磨助剂的浓度选自由下列各项组成的组:0.1-10% w/w、0.1-5% w/w、0.1-2.5% w/w、0.1-2% w/w、0.1-1%、0.5-5% w/w、0.5-3% w/w、0.5-2% w/w、0.5-1.5%、0.5-1% w/w、0.75-1.25% w/w、0.75-1% 和 1% w/w。

18. 前述权利要求中任一项所述的方法,其中使用促进剂或使用多种促进剂的组合,其中所述促进剂选自由下列各项组成的组:表面活性剂、聚合物、粘合剂、填充剂、润滑剂、增甜剂、调味剂、防腐剂、缓冲剂、湿润剂、崩解剂、泡腾剂、可以形成药物的部分的试剂,其包括固体剂型。

19. 权利要求 18 所述的方法,其中所述促进剂在干磨过程中,在选自由下列各项组成的组的时间时加入:剩余总碾磨时间的 100% 时、剩余总碾磨时间的 1-5% 时、剩余总碾磨

时间的 1-10% 时、剩余总碾磨时间的 1-20% 时、剩余总碾磨时间的 1-30% 时、剩余总碾磨时间的 2-5% 时、剩余总碾磨时间的 2-10% 时、剩余总碾磨时间的 5-20% 时和剩余总碾磨时间的 5-20% 时。

20. 权利要求 18-19 中任一项所述的方法, 其中促进剂选自由下列各项组成的组 : 交联的 PVP(交聚维酮) 、交联的羧甲纤维素 (交联羧甲纤维素) 、羟基乙酸淀粉钠、聚维酮 (PVP) 、聚维酮 K12 、聚维酮 K17 、聚维酮 K25 、聚维酮 K29/32 和聚维酮 K30 。

21. 组合物, 所述组合物包含由权利要求 1-20 中任一项所述的方法制备的生物活性物质。

22. 权利要求 21 所述的组合物, 其中以颗粒数目计确定的平均粒度等于或小于选自下组的尺寸 :10,000nm 、 8000nm 、 6000nm 、 5000nm 、 4000nm 、 3000nm 、 2000nm 、 1900nm 、 1800nm 、 1700nm 、 1600nm 、 1500nm 、 1400nm 、 1300nm 、 1200nm 、 1100nm 、 1000nm 、 900nm 、 800nm 、 700nm 、 600nm 、 500nm 、 400nm 、 300nm 、 200nm 和 100nm 。

23. 权利要求 21 所述的组合物, 其中所述颗粒具有以颗粒体积计确定的中值粒度, 所述中值粒度等于或小于选自下组的尺寸 :20000nm 、 15000nm 、 10000nm 、 7500nm 、 5000nm 、 2000nm 、 1900nm 、 1800nm 、 1700nm 、 1600nm 、 1500nm 、 1400nm 、 1300nm 、 1200nm 、 1100nm 、 1000nm 、 900nm 、 800nm 、 700nm 、 600nm 、 500nm 、 400nm 、 300nm 、 200nm 和 100nm 。

24. 权利要求 23 所述的组合物, 其中以颗粒体积计, 选自由 50% 、 60% 、 70% 、 80% 、 90% 、 95% 和 100% 组成的组的百分比的颗粒小于 :

a. 2000nm(% < 2000nm) ; 或

b. 1000nm (% < 1000nm) ;

或者, 选自下组 :0% 、 10% 、 20% 、 30% 、 40% 、 50% 、 60% 、 70% 、 80% 、 90% 、 95% 和 100% 的百分比的颗粒小于 :

c. 500nm(% < 500nm) ;

d. 300nm(% < 300nm) ; 或

e. 200nm(% < 200nm) 。

25. 权利要求 23 所述的组合物, 其中如以颗粒体积计测量的, 所述粒度分布的 Dx 选自由下列各项组成的组中 : 小于或等于 10,000nm 、 小于或等于 5000nm 、 小于或等于 3000nm 、 小于或等于 2000nm 、 小于或等于 1900nm 、 小于或等于 1800nm 、 小于或等于 1700nm 、 小于或等于 1600nm 、 小于或等于 1500nm 、 小于或等于 1400nm 、 小于或等于 1300nm 、 小于或等于 1200nm 、 小于或等于 1100nm 、 小于或等于 1000nm 、 小于或等于 900nm 、 小于或等于 800nm 、 小于或等于 700nm 、 小于或等于 600nm 、 小于或等于 500nm 、 小于或等于 400nm 、 小于或等于 300nm 、 小于或等于 200nm 和 小于或等于 100nm ; 其中 x 大于或等于 90 。

26. 权利要求 21-25 所述的组合物, 其中所述生物活性物质选自由下列各项组成的组中 : 杀真菌剂、杀虫剂、除草剂、种子处理剂、药用化妆品、化妆品、补充药物、天然产物、维生素、营养物、营养制品、药物活性物质、生物制剂、氨基酸、蛋白质、肽、核苷酸、核酸、添加剂、食品和食品成分及其类似物、同系物和一级衍生物。

27. 权利要求 21-26 所述的组合物, 其中所述生物活性物质选自由下列各项组成的组 : 吡唑美辛、双氯芬酸、甲氧萘普酸、美洛昔康、美他沙酮、环孢素 A 、孕酮、塞来考昔、西洛他唑、环丙沙星、2,4- 二氯苯氧乙酸、葱醌、一水肌酸、草甘膦、氯吡嘧磺隆、代森锰锌、甲磺隆、

沙丁胺醇、硫磺、苯磺隆和雌二醇或它们任何的盐或衍生物。

28. 药物组合物,所述药物组合物包含由权利要求 1-20 中任一项所述的方法制备的生物活性物质。

29. 治疗需要这种治疗的人的方法,所述方法包括以下步骤:将有效量的权利要求 28 所述的药物组合物施用于人。

30. 权利要求 28 所述的药物组合物在制造用于治疗需要这种治疗的人的药物中的用途。

31. 用于制造权利要求 28 所述的药物组合物的方法,所述方法包括下述步骤:将治疗有效量的由根据权利要求 1-20 中任一项的方法制备的生物活性物质与药用载体结合从而制备药用剂型。

32. 用于制造兽医用产品的方法,所述方法包括以下步骤:将治疗有效量的由权利要求 1-20 中任一项所述的方法制备的所述生物活性物质与可接受的赋形剂结合从而制备对于兽医用途可接受的剂型。

33. 用于制造农用产品的方法,所述方法包括以下步骤:将治疗有效量的由权利要求 1-20 中任一项所述的方法制备的所述生物活性物质与可接受的赋形剂结合从而制备对于农业用途可接受的剂型。

高体积分数的包封纳米颗粒的制备

发明领域

[0001] 本发明涉及使用干磨法制备生物活性物质颗粒的方法以及包含所述物质的组合物、使用颗粒形式的所述生物活性物质和 / 或组合物制备的药物，并且涉及使用治疗有效量的经由所述药物施用的所述生物活性物质治疗动物（包括人）的方法。

[0002] 背景

[0003] 不良的生物利用度是在治疗剂、化妆品、农业和食品工业中开发组合物时所遇到的重要问题，特别是那些包含在生理 pH 下在水中难溶的生物活性物质的物质。活性物质的生物利用度是指在通过例如口服或静脉内方式全身施用以后活性物质可到达身体内的靶组织或其他介质的程度。许多因素影响生物利用度，包括剂型和所述活性物质的溶解度和溶出度。

[0004] 在治疗应用中，在水中难溶和缓慢溶解的物质趋向于在被吸收到循环之前从胃肠道被清除。另外，难溶的活性剂由于存在药剂颗粒阻断血流通过毛细血管的风险，对于静脉内施用往往是不利的或甚至是不安全的。

[0005] 众所周知，微粒药物的溶出度将随着表面积增加而增加。增加表面积的一种方法是减小粒度。因此，着眼于控制用于药物组合物的药物颗粒的尺寸和尺寸范围，已经研究了制造细碎的或分级的药物的方法。

[0006] 例如，已经将干磨技术用于减小粒度并且由此影响药物吸收。然而，在常规干磨中，细度的限度一般达到约 100 微米 (100,000nm) 的范围，在此点处，物质在碾磨室上结块并且阻止任何进一步的粒度减小。备选地，可以采用湿磨法以减小粒度，但是絮凝作用将粒度下限限制到大约 10 微米 (10,000nm)。然而，湿磨法易受污染，因此导致制药领域对湿磨法有偏见。另一个备选的碾磨技术，商用的空气喷射碾磨，已经提供了平均尺寸在从低至约 1 至约 50 微米 (1,000–50,000nm) 范围内的颗粒。

[0007] 目前存在数种用于配制难溶性活性剂的方法。一种方法是将所述活性剂制备成可溶盐。在不能采用该方法的情况下，采用备选的（通常是物理的）方法以改善所述活性剂的溶解度。备选的方法通常使所述活性剂经受改变所述试剂的物理和或化学性质的物理条件，以改善其溶解度。这些包括下列的加工技术，诸如微离子化，晶体或多晶型结构的改性，油基溶液的形成，共溶剂、表面稳定剂或络合剂、微乳状液、超临界流体的使用和固体分散体或溶液的制备。可以组合使用超过一种的这些方法以改进具体治疗物质的剂型。这些方法中的许多一般将药物转变成非晶态，其通常导致更高的溶出度。然而，出于对稳定性和物质再结晶的可能性的顾虑，导致非晶体物质产生的配制方法在商业制剂中是不常见的。

[0008] 制备这样药物组合物的这些技术往往是复杂的。例如，乳状液聚合所遇到的主要技术性困难是在制造过程结束时污染物的去除，诸如未反应的单体或引发剂（其可能具有不合需要的毒性水平）。

[0009] 提供减小的粒度的另一个方法是形成制药学的药物微胶囊，所述技术包括微粉化，聚合和共分散。然而，这些技术遭受许多缺点，至少包括，不能产生充分小的颗粒，诸如通过碾磨所获得的那些，和存在难以除去的共溶剂和 / 或污染物诸如毒性单体，导致昂贵

的制造方法。

[0010] 在过去十年中,已经进行了深入的科学的研究,通过用诸如碾磨和磨碎的方法将所述试剂转化成超细粉末以改善活性剂的溶解度。这些技术可以用于通过增加总表面积和降低平均粒度来增加微粒状固体的溶出度。

[0011] 美国专利 6,634,576 公开了湿磨固体基质诸如药物活性化合物以产生“协同作用的共混合物 (co-mixture) ”的实施例。

[0012] 国际专利申请 PCT/AU2005/001977 (内米颗粒组合物及其合成方法) 特别描述了包括下列步骤的方法:将前体化合物与共反应物在机械化学合成条件下接触,其中所述前体化合物和共反应物之间的固态化学反应产生分散在载体基体中的治疗活性的纳米颗粒。机械化学合成,如国际专利申请 PCT/AU 2005/001977 中所论述,指的是使用机械能以活化、引发或促进物质或物质混合物中的化学反应、晶体结构转化或相变,例如通过在碾磨介质存在下搅拌反应混合物而将机械能传递到所述反应混合物,并且非限制性地包括“机械化学活化”,“机械化学加工”,“反应性碾磨”,和相关方法。

[0013] 国际专利申请 PCT/AU2007/000910 (内米颗粒形式的生物活性化合物的制备方法) 特别描述了以下方法:将雷洛昔芬 (raloxifene) 与乳糖和 NaCl 一起干磨从而制备纳米颗粒雷洛昔芬而没有明显的聚集问题。现有技术所公开的方法制备出的纳米颗粒的体积分数是 15% 以下,并且认为 25% 是可以成功转变为更小颗粒的生物活性物质的体积分数的上限。

[0014] 本发明提供用于改进的碾磨过程的方法,其制备具有增加了的表面积的活性化合物颗粒,能够获得更高体积分数的生物活性物质。

[0015] 其中可以应用该技术的治疗领域的一个实例是急性疼痛治疗领域。许多疼痛药物诸如甲氧萘普酸为慢性疼痛提供疼痛减轻。结果,它们一般每日摄取,以维持有效治疗水平。因为甲氧萘普酸是难溶于水,药物溶出和身体的吸收很慢,目前商业制剂的 Tmax 在 1-4 小时范围内。因此提供改善的溶解的方法诸如本发明可能提供快得多的吸收,由此导致治疗效果更快开始。通过使用提供更快吸收的方法诸如本发明,药物诸如甲氧萘普酸可以更容易地用于治疗急性疼痛以及慢性疼痛。

[0016] 甲氧萘普酸剂量典型地在 200-500mg 活性成分的范围内。因为这要求大量的活性成分,制备 15% 的纳米颗粒的现有技术难以用于制备商业制剂。由于本发明提供较高体积分数的颗粒的制备,因此它更适合于药物诸如甲氧萘普酸。

[0017] 另一个实例是以 Skelaxin® 的名字市售的药物美他沙酮。Skelaxin® 的适应症为辅助睡眠、物理疗法和其他用于减轻与急性、疼痛性肌肉骨骼病症相关的不适的措施,并作为 800mg 的片剂每天服用 3 至 4 次。之前的动物研究已经显示通过减小美他沙酮的尺寸可以达到更高的吸收率和总生物利用度 (如通过 AUC 测量)。本发明能够以高的体积分数制备小颗粒 (具有增加的表面积),因此非常适合诸如美他沙酮的药物。因此诸如提供改善的溶解和潜在更高生物利用度的本发明的方法,可以产生美他沙酮的制剂,其中只需要少得多的活性物质就可以产生同样的疗效。

[0018] 尽管本发明的背景在改善在水中难溶或缓慢溶解的物质的生物利用度的情况下得以讨论,但是本发明的方法的用途不限于这些,从本发明下面的描述中这是很显然的。

[0019] 此外,尽管本发明的背景主要在改善治疗性或药物化合物的生物利用度的情况下

得以讨论,但是本发明的方法的用途明显不限于此。例如,如从接下来的描述中很显然,本发明的方法的用途包括但不限于:营养辅助品(neutraceutical)和营养化合物、补充性药用化合物、兽医治疗用途以及农业化学用途,诸如杀虫剂、杀真菌剂或除草剂。

[0020] 此外本发明的用途可以是对包含生物活性化合物的物质,诸如但不限于治疗性或药物化合物、营养辅助品(neutraceutical)和营养素、补充性药用产品诸如植物中的活性成分或其他天然存在的物质、兽医治疗性化合物或农业化合物,诸如杀虫剂、杀真菌剂或除草剂。具体的实例可以是包含活性化合物姜黄素的香料姜黄,或包含营养素ALA(一种 ω -3脂肪酸)的亚麻子。如这些具体的实例所示,本发明可以应用于,但不限于一定范围的天然产品诸如包含生物活性化合物的种子、可可粉和可可粉固体、咖啡、草药、香料、其他植物材料或食品材料。本发明对这些种类物质的应用当在相关应用中使用时会使在所述物质中的活性化合物具有更大的利用度。例如当口服经本发明处理的物质时,活性物质具有更高的生物利用度。

[0021] 发明概述

[0022] 在一方面中,本发明涉及意外的发现:生物活性物质的颗粒可以通过干磨法制备,其中由所述方法制备的组合物包括体积分数为25v/v%或以上的生物活性物质的颗粒。在另一个令人惊奇的方面,由所述方法制备的粒度等于或小于2000nm。在另一个令人惊奇的方面,由所述方法制备的粒度等于或小于1000nm。在另一个令人惊奇的方面,所述活性物质的结晶度没有改变或基本上没有改变。

[0023] 所述方法优选地包括生物活性物质的颗粒,所述生物活性物质的颗粒的体积分数等于或大于选自由下列各项组成的组的体积分数:25v/v%;30v/v%;35v/v%;40v/v%;45v/v%;50v/v%;55v/v%和60v/v%。所述方法优选地包括生物活性物质的颗粒,所述生物活性物质的颗粒的体积分数等于或小于选自由下列各项组成的组的体积分数60v/v%;55v/v%;50v/v%;45v/v%;40v/v%;和35v/v%。

[0024] 因此在第一方面中,本发明包括制备组合物的方法,其包括以下步骤:在包含多个碾磨体的磨机中干磨固体生物活性物质和可碾磨的研磨基质,所述干磨持续的时间周期足以制备分散在至少部分经碾磨的研磨物质中的生物活性物质的颗粒,其中由所述方法制备的组合物包括体积分数等于或大于25v/v%的生物活性物质的颗粒。

[0025] 在一个优选实施方案中,颗粒具有以颗粒数目计确定的平均粒度,所述平均粒度等于或小于选自下组的尺寸:10,000nm、8000nm、6000nm、5000nm、4000nm、3000nm、2000nm、1900nm、1800nm、1700nm、1600nm、1500nm、1400nm、1300nm、1200nm、1100nm、1000nm、900nm、800nm、700nm、600nm、500nm、400nm、300nm、200nm和100nm。优选地,所述平均粒度等于或大于25nm。

[0026] 在另一个优选实施方案中,颗粒具有以颗粒体积计确定的中值粒度,所述中值粒度等于或小于选自下组的尺寸:20000nm、15000nm、10000nm、7500nm、5000nm、2000nm、1900nm、1800nm、1700nm、1600nm、1500nm、1400nm、1300nm、1200nm、1100nm、1000nm、900nm、800nm、700nm、600nm、500nm、400nm、300nm、200nm和100nm。优选地,所述中值粒度等于或大于25nm。优选地,以颗粒体积计,选自由50%、60%、70%、80%、90%、95%和100%组成的组的百分比的颗粒小于2000nm(%<2000nm)。优选地,以颗粒体积计,选自由50%、60%、70%、80%、90%、95%和100%组成的组的百分比的颗粒小于1000nm(%<1000nm)。

优选地,以颗粒体积计,选自 0%、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95% 和 100% 的百分比的颗粒小于 500nm (% < 500nm)。优选地,以颗粒体积计,选自 0%、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95% 和 100% 的百分比的颗粒小于 300nm (% < 300nm)。优选地,以颗粒体积计,选自 0%、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95% 和 100% 的百分比的颗粒小于 200nm (% < 200nm)。优选地,如以颗粒体积计测量的,粒度分布的 Dx 选自由下列各项组成的组: 小于或等于 10,000nm、小于或等于 5000nm、小于或等于 3000nm、小于或等于 2000nm、小于或等于 1900nm、小于或等于 1800nm、小于或等于 1700nm、小于或等于 1600nm、小于或等于 1500nm、小于或等于 1400nm、小于或等于 1300nm、小于或等于 1200nm、小于或等于 1100nm、小于或等于 1000nm、小于或等于 900nm、小于或等于 800nm、小于或等于 700nm、小于或等于 600nm、小于或等于 500nm、小于或等于 400nm、小于或等于 300nm、小于或等于 200nm 和 小于或等于 100nm; 其中 x 大于或等于 90。

[0027] 在另一个优选实施方案中,生物活性物质的结晶度谱选自由下列各项组成的组: 至少 50% 的生物活性物质是结晶的,至少 60% 的生物活性物质是结晶的,至少 70% 的生物活性物质是结晶的,至少 75% 的生物活性物质是结晶的,至少 85% 的生物活性物质是结晶的,至少 90% 的生物活性物质是结晶的,至少 95% 的生物活性物质是结晶的,和至少 98% 的生物活性物质是结晶的。更优选地,生物活性物质的结晶度谱与所述物质在经如本文所述的方法处理之前的生物活性物质的结晶度谱基本相同。

[0028] 在另一个优选实施方案中,生物活性物质的非晶态含量选自由下列各项组成的组: 少于 50% 的生物活性物质是非晶态的,少于 40% 的生物活性物质是非晶态的,少于 30% 的生物活性物质是非晶态的,和少于 25% 的生物活性物质是非晶态的,少于 15% 的生物活性物质是非晶态的,少于 10% 的生物活性物质是非晶态的,少于 5% 的生物活性物质是非晶态的,少于 2% 的生物活性物质是非晶态的。优选地,生物活性物质的非晶态含量在所述物质经如本文所述的方法处理前没有明显的增加。

[0029] 在另一个优选实施方案中,碾磨时间周期是选自由下列各项组成的组的范围: 10 分钟 -2 小时、10 分钟 -90 分钟、10 分钟 -1 小时、10 分钟 -45 分钟、10 分钟 -30 分钟、5 分钟 -30 分钟、5 分钟 -20 分钟、2 分钟 -10 分钟、2 分钟 -5 分钟、1 分钟 -20 分钟、1 分钟 -10 分钟以及 1 分钟 -5 分钟。

[0030] 在另一个优选实施方案中,碾磨介质选自由下列各项组成的组: 陶瓷、玻璃、聚合物、铁磁体和金属。优选地,碾磨介质是具有选自由下列各项组成的组的直径的钢球: 1-20mm、2-15mm 以及 3-10mm。优选地,干磨设备是选自由下列各项组成的组的磨机: 磨碎机 (attritor mill) (水平式或竖立式)、章动磨 (nutating mills)、塔式磨机 (tower mills)、珍珠磨、行星式轧机 (planetary mills)、振动研磨机、偏心振动研磨机、依赖重力式球磨机、棒磨机、轧制机和压碎机。优选地,碾磨设备中的碾磨介质由 1 个、2 个或 3 个转轴进行机械搅拌。优选地,将所述方法配置成以连续的方式制备生物活性物质。

[0031] 优选地,任何给定时间时在磨机中的生物活性物质和研磨基质的总组合量等于或大于选自由下列各项组成的组的质量: 200 克、500 克、1kg、2kg、5kg、10kg、20kg、30kg、50kg、75kg、100kg、150kg、200kg。优选地,生物活性物质和研磨基质的总组合量小于 2000kg。

[0032] 在另一个优选的实施方案中，所述生物活性物质选自由以下组成的组：杀真菌剂、杀虫剂、除草剂、种子处理、药妆、化妆品、补充性药物、自然产品、维生素、营养素、营养制品(neutraceutical)、药物活性物质、生物制剂、氨基酸、蛋白质、肽、核苷酸、核酸、添加剂、食物和食物成分及其类似物、同系物和一级衍生物。优选地，所述生物活性物质选自由以下组成的组：抗肥胖药、中枢神经系统兴奋剂、类胡萝卜素、皮质类固醇、弹性蛋白酶抑制剂、抗真菌剂、肿瘤学治疗、止吐药、止痛剂、心脏血管试剂、抗炎剂诸如 NSAIDs 和 COX-2 抑制剂、驱虫剂、抗心律失常药、抗生素(包括青霉素)、抗凝血药、抗抑郁药、抗糖尿病药、抗癫痫药、抗组胺剂、抗高血压药、抗毒蕈碱剂、抗分支杆菌剂、抗肿瘤药、免疫抑制剂、抗甲状腺药、抗病毒药、抗焦虑药、镇静药(催眠药和神经抑制药)、收敛药、 α -肾上腺素能受体阻断剂、 β -肾上腺素受体阻断剂、血液产品和替代品、心脏正性肌力药(cardiac inotropic agents)、造影剂、咳嗽抑制剂(祛痰药和粘液溶解药)、诊断剂、诊断成像剂、利尿药、多巴胺能药(抗帕金森病药)、止血剂、免疫学试剂、脂质调节剂、肌肉松弛药、拟副交感神经药、甲状旁腺降钙素(parathyroid calcitonin)和双磷酸脂、前列腺素、放射性药物、性激素(包括类固醇)、抗过敏药、兴奋剂和食欲抑制剂、拟交感神经药、甲状腺试剂、血管扩张剂、和黄嘌呤。优选地，所述生物活性物质选自由以下组成的组：吲哚美辛(indomethacin)、双氯芬酸(diclofenac)、甲氧萘普酸、美洛昔康(meloxicam)、美他沙酮(metaxalone)、环孢菌素A(cyclosporin A)、黄体酮塞来考昔(celecoxib)、西洛他唑(cilostazol)、环丙沙星(ciprofloxacin)、2,4-二氯苯氧乙酸、葱醍、一水肌酸、草甘膦、氯吡嘧磺隆(halusulfuron)、代森锰锌(mancozeb)、甲磺隆(metsulfuron)、沙丁胺醇(salbutamol)、硫磺、苯磺隆(tribenuran)和雌二醇或它们的任意盐或衍生物。

[0033] 在另一个优选的实施方案中，所述研磨基质是单一物质或两种或多种物质以任何比例的混合物。优选地，所述单一物质或两种或多种物质的混合物选自由下列各项组成的组：甘露醇、山梨醇、异麦芽酮糖醇(isomalt)、木糖醇、麦芽糖醇、乳糖醇、赤藻糖醇、阿糖醇、核糖醇、葡萄糖、果糖、甘露糖、半乳糖、无水乳糖、乳糖一水合物、蔗糖、麦芽糖、海藻糖、麦芽糖糊精、糊精、菊粉、葡聚糖(dextrate)、聚葡萄糖、淀粉、小麦粉、玉米粉、米粉、米淀粉、木薯粉、木薯淀粉、马铃薯粉、马铃薯淀粉、其他粉和淀粉、奶粉、脱脂奶粉、其他乳固体及衍生物、大豆粉、豆粕(soy meal)或其他大豆产品、纤维素、微晶纤维素、基于微晶纤维素的共混物质、预胶化(或部分预胶化)淀粉、HPMC、CMC、HPC、柠檬酸、酒石酸、苹果酸、马来酸、富马酸、抗坏血酸、琥珀酸、柠檬酸钠、酒石酸钠、苹果酸钠、抗坏血酸钠、柠檬酸钾、酒石酸钾、苹果酸钾、抗坏血酸钾、碳酸钠、碳酸钾、碳酸镁、碳酸氢钠、碳酸氢钾和碳酸钙、二碱式磷酸钙、三碱式磷酸钙、硫酸钠、氯化钠、偏亚硫酸氢钠、硫代硫酸钠、氯化铵、芒硝、碳酸铵、硫酸氢钠、硫酸镁、钾明矾、氯化钾、硫酸氢钠、氢氧化钠、晶状氢氧化物、碳酸氢盐、氯化铵、盐酸甲胺、溴化铵、二氧化硅、气相法白炭黑、氧化铝、二氧化钛、滑石、白垩、云母、高岭土、膨润土、锂蒙脱石、三硅酸镁、粘土基材料或硅酸铝、十二烷基硫酸钠、十八烷基硫酸钠、十六烷基硫酸钠、十六烷基十八烷基硫酸钠、多库酯钠、脱氧胆酸钠、N-十二烷酰肌氨酸钠盐、单硬脂酸甘油酯、二硬脂酸甘油酯、棕榈酸硬脂酸甘油酯、山嵛酸甘油酯、辛酸甘油酯、油酸甘油酯、苯扎氯铵、CTAB、CTAC、溴化十六烷基三甲铵、十六烷基氯化吡啶鎓、十六烷基溴化吡啶鎓、苄索氯铵、PEG 40 硬脂酸酯、PEG 100 硬脂酸酯、泊洛沙姆(poloxyamer)188、泊洛沙姆407、泊洛沙姆338、泊洛沙姆407聚氧乙烯2-硬脂醚(polyoxy12 stearyl ether)、

聚氧乙烯 100- 硬脂醚、聚氧乙烯 20- 硬脂醚、聚氧乙烯 10- 硬脂醚、聚氧乙烯 20- 十六烷基醚、聚山梨醇酯 20、聚山梨醇酯 40、聚山梨醇酯 60、聚山梨醇酯 61、聚山梨醇酯 65、聚山梨醇酯 80、聚氧乙烯 35- 蔓麻油、聚氧乙烯 40- 蔓麻油、聚氧乙烯 60- 蔓麻油、聚氧乙烯 100- 蔓麻油、聚氧乙烯 200- 蔓麻油、聚氧乙烯 40- 氢化蔓麻油、聚氧乙烯 60- 氢化蔓麻油、聚氧乙烯 100- 氢化蔓麻油、聚氧乙烯 200- 氢化蔓麻油、十六醇十八醇混合物、聚乙二醇 15- 羟基硬脂酸酯 (macrogel 15 羟基 stearate)、失水山梨糖醇单棕榈酸酯、失水山梨糖醇单硬脂酸酯、失水山梨糖醇三油酸酯、蔗糖棕榈酸酯、蔗糖硬脂酸酯、蔗糖二硬脂酸酯、蔗糖月桂酸酯、甘氨胆酸、甘醇酸钠 (sodium glycholate)、胆酸、胆酸钠、脱氧胆酸钠、脱氧胆酸、牛磺胆酸钠、牛磺胆酸、牛磺脱氧胆酸钠、牛磺脱氧胆酸、大豆卵磷脂、磷脂酰胆碱、磷脂酰乙醇胺、磷脂酰丝氨酸、磷脂酰肌醇、PEG4000、PEG6000、PEG8000、PEG10000、PEG20000、烷基磺酸萘缩合物 / 木素磺酸盐共混物、十二烷基苯磺酸钙、十二烷基苯磺酸钠、萘磺酸二异丙酯、赤藻糖醇二硬脂酸酯、萘磺酸盐甲醛缩合物、壬基酚聚氧乙烯醚 (poe-30)、三苯乙烯基酚聚氧乙烯醚、聚氧乙烯 (15) 牛油烷基胺、烷基萘磺酸钠、烷基萘磺酸钠缩合物、烷基苯磺酸钠、异丙基萘磺酸钠、甲基萘磺酸钠甲醛、正丁基萘磺酸钠、十三烷醇聚氧乙烯醚 (poe-18)、三乙醇胺异癸醇磷酸酯 (Triethanolamine isodecanol phosphate ester)、三乙醇胺三苯乙烯基磷酸酯 (Triethanolamine tristyrylphosphate ester)、三苯乙烯基酚聚氧乙烯醚硫酸酯、双 (2- 羟乙基) 牛油烷基胺 (Bis(2- 羟基 ethyl) tallowalkylamines)。优选地，所述单一 (或第一) 物质的浓度选自由下列各项组成的组 :5-99% w/w、10-95% w/w、15-85% w/w、20-80% w/w、25-75% w/w、30-60% w/w、40-50% w/w。优选地，所述第二或后面的物质的浓度选自由下列各项组成的组 :5-50% w/w、5-40% w/w、5-30% w/w、5-20% w/w、10-40% w/w、10-30% w/w、10-20% w/w、20-40% w/w 或者 20-30% w/w，或如果所述第二或后面的物质是表面活性剂或水溶性聚合物，则所述浓度选自下组 :0.1-10% w/w、0.1-5% w/w、0.1-2.5% w/w、0.1-2% w/w、0.1-1%、0.5-5% w/w、0.5-3% w/w、0.5-2% w/w、0.5-1.5%、0.5-1% w/w、0.75-1.25% w/w、0.75-1% 和 1% w/w。

[0034] 优选地，所述研磨基质选自由下列各项组成的组：

[0035] (a) 无水乳糖或与选自由下列各项组成的组的至少一种物质相结合的无水乳糖：乳糖一水合物；木糖醇；微晶纤维素；蔗糖；葡萄糖；氯化钠；滑石；高岭土；碳酸钙；苹果酸；柠檬酸三钠二水合物；D, L- 苹果酸；戊烷硫酸钠；十八烷基硫酸钠；Brij700；Brij76；正十二烷酰肌氨酸钠；卵磷脂；多库酯钠；聚乙二醇 -40- 硬脂酸酯；Aerosil R972 热解法二氧化硅；十二烷基硫酸钠或其他链长度为 C5-C18 的烷基硫酸盐表面活性剂；聚乙烯吡咯烷酮；十二烷基硫酸钠和聚乙二醇 40 硬脂酸酯、十二烷基硫酸钠和聚乙二醇 100 硬脂酸酯、十二烷基硫酸钠和 PEG 3000、十二烷基硫酸钠和 PEG 6000、十二烷基硫酸钠和 PEG 8000、十二烷基硫酸钠和 PEG10000、十二烷基硫酸钠和 Brij700、十二烷基硫酸钠和泊洛沙姆 407、十二烷基硫酸钠和泊洛沙姆 338、十二烷基硫酸钠和泊洛沙姆 188；泊洛沙姆 407、泊洛沙姆 338、泊洛沙姆 188、烷基磺酸萘缩合物 / 木素磺酸盐掺合物；十二烷基苯磺酸钙 (支链)；萘磺酸二异丙酯；赤藻糖醇二硬脂酸酯；直链和支链十二烷基苯磺酸；萘磺酸盐甲醛缩合物；壬基酚聚氧乙烯醚，POE-30；磷酸酯、三苯乙烯基酚聚氧乙烯醚，游离酸；聚氧乙烯 (15) 牛油烷基胺；烷基萘磺酸钠；烷基萘磺酸钠缩合物；烷基苯磺酸钠；异丙基萘磺酸钠；甲基萘钠 (Sodium Methyl Naphthalene)；甲醛磺酸盐 (Formaldehyde Sulfonate)；正丁基

萘磺酸的钠盐；十三烷醇聚氧乙烯醚，POE-18；三乙醇胺异癸醇磷酸酯；三乙醇胺三苯乙烯基磷酸酯；三苯乙烯基酚聚氧乙烯醚硫酸酯；双(2-羟乙基)牛油烷基胺。

[0036] (b) 甘露醇或与选自由下列各项组成的组的至少一种物质相结合的甘露醇：乳糖一水合物；木糖醇；无水乳糖；微晶纤维素；蔗糖；葡萄糖；氯化钠；滑石；高岭土；碳酸钙；苹果酸；柠檬酸三钠二水合物；D, L-苹果酸；戊烷硫酸钠；十八烷基硫酸钠；Brij700；Brij76；正十二烷酰肌氨酸钠；卵磷脂；多库酯钠；聚乙二醇-40-硬脂酸酯；Aerosil R972热解法二氧化硅；十二烷基硫酸钠或其他链长度为C5-C18的烷基硫酸盐表面活性剂；聚乙烯吡咯烷酮；十二烷基硫酸钠和聚乙二醇40硬脂酸酯、十二烷基硫酸钠和聚乙二醇100硬脂酸酯、十二烷基硫酸钠和PEG 3000、十二烷基硫酸钠和PEG 6000、十二烷基硫酸钠和PEG 8000、十二烷基硫酸钠和PEG 10000、十二烷基硫酸钠和Brij700、十二烷基硫酸钠和泊洛沙姆407、十二烷基硫酸钠和泊洛沙姆338、十二烷基硫酸钠和泊洛沙姆188；泊洛沙姆407、泊洛沙姆338、泊洛沙姆188、烷基磺酸萘缩合物/木素磺酸盐掺合物；十二烷基苯磺酸钙(支链)；萘磺酸二异丙酯；赤藻糖醇二硬脂酸酯；直链和支链十二烷基苯磺酸；萘磺酸盐甲醛缩合物；壬基酚聚氧乙烯醚，POE-30；磷酸酯、三苯乙烯基酚聚氧乙烯醚，游离酸；聚氧乙烯(15)牛油烷基胺；烷基萘磺酸钠；烷基萘磺酸钠缩合物；烷基苯磺酸钠；异丙基萘磺酸钠；甲基萘钠(Sodium Methyl Naphthalene)；甲醛磺酸盐(Formaldehyde Sulfonate)；正丁基萘磺酸的钠盐；十三烷醇聚氧乙烯醚，POE-18；三乙醇胺异癸醇磷酸酯；三乙醇胺三苯乙烯基磷酸酯；三苯乙烯基酚聚氧乙烯醚硫酸酯；双(2-羟乙基)牛油烷基胺。

[0037] (c) 蔗糖或与选自由下列各项组成的组的至少一种物质相结合的蔗糖：乳糖一水合物；无水乳糖；甘露醇；微晶纤维素；葡萄糖；氯化钠；滑石；高岭土；碳酸钙；苹果酸；酒石酸；柠檬酸三钠二水合物；D, L-苹果酸；戊烷硫酸钠；十八烷基硫酸钠；Brij700；Brij76；正十二烷酰肌氨酸钠；卵磷脂；多库酯钠；聚乙二醇-40-硬脂酸酯；Aerosil R972热解法二氧化硅；十二烷基硫酸钠或其他链长度为C5-C18的烷基硫酸盐表面活性剂；聚乙烯吡咯烷酮；十二烷基硫酸钠和聚乙二醇40硬脂酸酯、十二烷基硫酸钠和聚乙二醇100硬脂酸酯、十二烷基硫酸钠和PEG 3000、十二烷基硫酸钠和PEG 6000、十二烷基硫酸钠和PEG 8000、十二烷基硫酸钠和PEG 10000、十二烷基硫酸钠和Brij700、十二烷基硫酸钠和泊洛沙姆407、十二烷基硫酸钠和泊洛沙姆338、十二烷基硫酸钠和泊洛沙姆188、泊洛沙姆407、泊洛沙姆338、泊洛沙姆188、烷基磺酸萘缩合物/木素磺酸盐掺合物；十二烷基苯磺酸钙(支链)；萘磺酸二异丙酯；赤藻糖醇二硬脂酸酯；直链和支链十二烷基苯磺酸；萘磺酸盐甲醛缩合物；壬基酚聚氧乙烯醚，POE-30；磷酸酯；三苯乙烯基酚聚氧乙烯醚，游离酸；聚氧乙烯(15)牛油烷基胺；烷基萘磺酸钠；烷基萘磺酸钠缩合物；烷基苯磺酸钠；异丙基萘磺酸钠；甲基萘钠；甲醛磺酸盐；正丁基萘磺酸的钠盐；十三烷醇聚氧乙烯醚，POE-18；三乙醇胺异癸醇磷酸酯；三乙醇胺三苯乙烯基磷酸酯；三苯乙烯基酚聚氧乙烯醚硫酸酯；双(2-羟乙基)牛油烷基胺。

[0038] (d) 葡萄糖或与选自由下列各项组成的组的至少一种物质相结合的葡萄糖：乳糖一水合物；无水乳糖；甘露醇；微晶纤维素；蔗糖；氯化钠；滑石；高岭土；碳酸钙；苹果酸；酒石酸；柠檬酸三钠二水合物；D, L-苹果酸；戊烷硫酸钠；十八烷基硫酸钠；Brij700；Brij76；正十二烷酰肌氨酸钠；卵磷脂；多库酯钠；聚乙二醇-40-硬脂酸酯；Aerosil R972热解法二氧化硅；十二烷基硫酸钠或其他链长度为C5-C18的烷基硫酸盐表面活性剂；聚乙

烯吡咯烷酮；十二烷基硫酸钠和聚乙二醇 40 硬脂酸酯、十二烷基硫酸钠和聚乙二醇 100 硬脂酸酯、十二烷基硫酸钠和 PEG 3000、十二烷基硫酸钠和 PEG 6000、十二烷基硫酸钠和 PEG 8000、十二烷基硫酸钠和 PEG 10000、十二烷基硫酸钠和 Brij700、十二烷基硫酸钠和泊洛沙姆 407、十二烷基硫酸钠和泊洛沙姆 338、十二烷基硫酸钠和泊洛沙姆 188、泊洛沙姆 407、泊洛沙姆 338、泊洛沙姆 188、烷基磺酸萘缩合物 / 木素磺酸盐掺合物；十二烷基苯磺酸钙（支链）；萘磺酸二异丙酯；赤藻糖醇二硬脂酸酯；直链和支链十二烷基苯磺酸；萘磺酸盐甲醛缩合物；壬基酚聚氧乙烯醚，POE-30；磷酸酯；三苯乙烯基酚聚氧乙烯醚，游离酸；聚氧乙烯 (15) 牛油烷基胺；烷基萘磺酸钠；烷基萘磺酸钠缩合物；烷基苯磺酸钠；异丙基萘磺酸钠；甲基萘钠；甲醛磺酸盐；正丁基萘磺酸的钠盐；十三烷醇聚氧乙烯醚，POE-18；三乙醇胺异癸醇磷酸酯；三乙醇胺三苯乙烯基磷酸酯；三苯乙烯基酚聚氧乙烯醚硫酸酯；双 (2-羟乙基) 牛油烷基胺。

[0039] (e) 氯化钠或与选自由下列各项组成的组的至少一种物质相结合的氯化钠：乳糖一水合物；无水乳糖；甘露醇；微晶纤维素；蔗糖；葡萄糖；滑石；高岭土；碳酸钙；苹果酸；酒石酸；柠檬酸三钠二水合物；D, L- 苹果酸；戊烷硫酸钠；十八烷基硫酸钠；Brij700；Brij76；正十二烷酰肌氨酸钠；卵磷脂；多库酯钠；聚乙二醇 -40- 硬脂酸酯；Aerosil R972 热解法二氧化硅；十二烷基硫酸钠或其他链长度为 C5-C18 的烷基硫酸盐表面活性剂；聚乙烯吡咯烷酮；十二烷基硫酸钠和聚乙二醇 40 硬脂酸酯、十二烷基硫酸钠和聚乙二醇 100 硬脂酸酯、十二烷基硫酸钠和 PEG 3000、十二烷基硫酸钠和 PEG 6000、十二烷基硫酸钠和 PEG 8000、十二烷基硫酸钠和 PEG 10000、十二烷基硫酸钠和 Brij700、十二烷基硫酸钠和泊洛沙姆 407、十二烷基硫酸钠和泊洛沙姆 338、十二烷基硫酸钠和泊洛沙姆 188、泊洛沙姆 407、泊洛沙姆 338、泊洛沙姆 188、烷基磺酸萘缩合物 / 木素磺酸盐掺合物；十二烷基苯磺酸钙（支链）；萘磺酸二异丙酯；赤藻糖醇二硬脂酸酯；直链和支链十二烷基苯磺酸；萘磺酸盐甲醛缩合物；壬基酚聚氧乙烯醚，POE-30；磷酸酯；三苯乙烯基酚聚氧乙烯醚，游离酸；聚氧乙烯 (15) 牛油烷基胺；烷基萘磺酸钠；烷基萘磺酸钠缩合物；烷基苯磺酸钠；异丙基萘磺酸钠；甲基萘钠；甲醛磺酸盐；正丁基萘磺酸的钠盐；十三烷醇聚氧乙烯醚，POE-18；三乙醇胺异癸醇磷酸酯；三乙醇胺三苯乙烯基磷酸酯；三苯乙烯基酚聚氧乙烯醚硫酸酯；双 (2-羟乙基) 牛油烷基胺。

[0040] (f) 木糖醇或与选自由下列各项组成的组的至少一种物质相结合的木糖醇：乳糖一水合物；无水乳糖；甘露醇；微晶纤维素；蔗糖；葡萄糖；氯化钠；滑石；高岭土；碳酸钙；苹果酸；酒石酸；柠檬酸三钠二水合物；D, L- 苹果酸；戊烷硫酸钠；十八烷基硫酸钠；Brij700；Brij76；正十二烷酰肌氨酸钠；卵磷脂；多库酯钠；聚乙二醇 -40- 硬脂酸酯；Aerosil R972 热解法二氧化硅；十二烷基硫酸钠或其他链长度为 C5-C18 的烷基硫酸盐表面活性剂；聚乙烯吡咯烷酮；十二烷基硫酸钠和聚乙二醇 40 硬脂酸酯、十二烷基硫酸钠和聚乙二醇 100 硬脂酸酯、十二烷基硫酸钠和 PEG 3000、十二烷基硫酸钠和 PEG 6000、十二烷基硫酸钠和 PEG 8000、十二烷基硫酸钠和 PEG 10000、十二烷基硫酸钠和 Brij700、十二烷基硫酸钠和泊洛沙姆 407、十二烷基硫酸钠和泊洛沙姆 338、十二烷基硫酸钠和泊洛沙姆 188、泊洛沙姆 407、泊洛沙姆 338、泊洛沙姆 188、烷基磺酸萘缩合物 / 木素磺酸盐掺合物；十二烷基苯磺酸钙（支链）；萘磺酸二异丙酯；赤藻糖醇二硬脂酸酯；直链和支链十二烷基苯磺酸；萘磺酸盐甲醛缩合物；壬基酚聚氧乙烯醚，POE-30；磷酸酯；三苯乙烯基酚聚氧乙

烯醚,游离酸;聚氧乙烯(15)牛油烷基胺;烷基萘磺酸钠;烷基萘磺酸钠缩合物;烷基苯磺酸钠;异丙基萘磺酸钠;甲基萘钠;甲醛磺酸盐;正丁基萘磺酸的钠盐;十三烷醇聚氧乙烯醚,POE-18;三乙醇胺异癸醇磷酸酯;三乙醇胺三苯乙烯基磷酸酯;三苯乙烯基酚聚氧乙烯醚硫酸酯;双(2-羟乙基)牛油烷基胺。

[0041] (g) 酒石酸或与选自由下列各项组成的组的至少一种物质相结合的酒石酸:乳糖一水合物;无水乳糖;甘露醇;微晶纤维素;蔗糖;葡萄糖;氯化钠;滑石;高岭土;碳酸钙;苹果酸;柠檬酸三钠二水合物;D,L-苹果酸;戊烷硫酸钠;十八烷基硫酸钠;Brij700;Brij76;正十二烷酰肌氨酸钠;卵磷脂;多库酯钠;聚乙二醇-40-硬脂酸酯;Aerosil R972热解法二氧化硅;十二烷基硫酸钠或其他链长度为C5-C18的烷基硫酸盐表面活性剂;聚乙二醇吡咯烷酮;十二烷基硫酸钠和聚乙二醇40硬脂酸酯、十二烷基硫酸钠和聚乙二醇100硬脂酸酯、十二烷基硫酸钠和PEG 3000、十二烷基硫酸钠和PEG 6000、十二烷基硫酸钠和PEG 8000、十二烷基硫酸钠和PEG 10000、十二烷基硫酸钠和Brij700、十二烷基硫酸钠和泊洛沙姆407、十二烷基硫酸钠和泊洛沙姆338、十二烷基硫酸钠和泊洛沙姆188、泊洛沙姆407、泊洛沙姆338、泊洛沙姆188、烷基磺酸萘缩合物/木素磺酸盐掺合物;十二烷基苯磺酸钙(支链);萘磺酸二异丙酯;赤藻糖醇二硬脂酸酯;直链和支链十二烷基苯磺酸;萘磺酸盐甲醛缩合物;壬基酚聚氧乙烯醚,POE-30;磷酸酯;三苯乙烯基酚聚氧乙烯醚,游离酸;聚氧乙烯(15)牛油烷基胺;烷基萘磺酸钠;烷基萘磺酸钠缩合物;烷基苯磺酸钠;异丙基萘磺酸钠;甲基萘钠;甲醛磺酸盐;正丁基萘磺酸的钠盐;十三烷醇聚氧乙烯醚,POE-18;三乙醇胺异癸醇磷酸酯;三乙醇胺三苯乙烯基磷酸酯;三苯乙烯基酚聚氧乙烯醚硫酸酯;双(2-羟乙基)牛油烷基胺。

[0042] (h) 微晶纤维素或与选自由下列各项组成的组的至少一种物质相结合的微晶纤维素:乳糖一水合物;木糖醇;无水乳糖;甘露醇;蔗糖;葡萄糖;氯化钠;滑石;高岭土;碳酸钙;苹果酸;酒石酸;柠檬酸三钠二水合物;D,L-苹果酸;戊烷硫酸钠;十八烷基硫酸钠;Brij700;Brij76;正十二烷酰肌氨酸钠;卵磷脂;多库酯钠;聚乙二醇-40-硬脂酸酯;Aerosil R972热解法二氧化硅;十二烷基硫酸钠或其他链长度为C5-C18的烷基硫酸盐表面活性剂;聚乙二醇吡咯烷酮;十二烷基硫酸钠和聚乙二醇40硬脂酸酯、十二烷基硫酸钠和聚乙二醇100硬脂酸酯、十二烷基硫酸钠和PEG3000、十二烷基硫酸钠和PEG 6000、十二烷基硫酸钠和PEG 8000、十二烷基硫酸钠和PEG 10000、十二烷基硫酸钠和Brij700、十二烷基硫酸钠和泊洛沙姆407、十二烷基硫酸钠和泊洛沙姆338、十二烷基硫酸钠和泊洛沙姆188、泊洛沙姆407、泊洛沙姆338、泊洛沙姆188、烷基磺酸萘缩合物/木素磺酸盐掺合物;十二烷基苯磺酸钙(支链);萘磺酸二异丙酯;赤藻糖醇二硬脂酸酯;直链和支链十二烷基苯磺酸;萘磺酸盐甲醛缩合物;壬基酚聚氧乙烯醚,POE-30;磷酸酯;三苯乙烯基酚聚氧乙烯醚,游离酸;聚氧乙烯(15)牛油烷基胺;烷基萘磺酸钠;烷基萘磺酸钠缩合物;烷基苯磺酸钠;异丙基萘磺酸钠;甲基萘钠;甲醛磺酸盐;正丁基萘磺酸的钠盐;十三烷醇聚氧乙烯醚,POE-18;三乙醇胺异癸醇磷酸酯;三乙醇胺三苯乙烯基磷酸酯;三苯乙烯基酚聚氧乙烯醚硫酸酯;双(2-羟乙基)牛油烷基胺。

[0043] (i) 高岭土,其与选自由下列各项组成的组的至少一种物质相结合:乳糖一水合物;木糖醇;无水乳糖;甘露醇;微晶纤维素;蔗糖;葡萄糖;氯化钠;滑石;高岭土;碳酸钙;苹果酸;酒石酸;柠檬酸三钠二水合物;D,L-苹果酸;戊烷硫酸钠;十八烷基硫酸

钠 ;Brij700 ;Brij76 ;正十二烷酰肌氨酸钠 ;卵磷脂 ;多库酯钠 ;聚乙二醇 -40- 硬脂酸酯 ;Aerosil R972 热解法二氧化硅 ;十二烷基硫酸钠或其他链长度为 C5-C18 的烷基硫酸盐表面活性剂 ;聚乙烯吡咯烷酮 ;十二烷基硫酸钠和聚乙二醇 40 硬脂酸酯、十二烷基硫酸钠和聚乙二醇 100 硬脂酸酯、十二烷基硫酸钠和 PEG 3000 、十二烷基硫酸钠和 PEG 6000 、十二烷基硫酸钠和 PEG 8000 、十二烷基硫酸钠和 PEG 10000 、十二烷基硫酸钠和 Brij700 、十二烷基硫酸钠和泊洛沙姆 407 、十二烷基硫酸钠和泊洛沙姆 338 、十二烷基硫酸钠和泊洛沙姆 188 、泊洛沙姆 407 、泊洛沙姆 338 、泊洛沙姆 188 、烷基磺酸萘缩合物 / 木素磺酸盐掺合物 ; 十二烷基苯磺酸钙 (支链) ; 萘磺酸二异丙酯 ; 赤藻糖醇二硬脂酸酯 ; 直链和支链十二烷基苯磺酸 ; 萘磺酸盐甲醛缩合物 ; 壬基酚聚氧乙烯醚 , POE-30 ; 磷酸酯 ; 三苯乙烯基酚聚氧乙烯醚 , 游离酸 ; 聚氧乙烯 (15) 牛油烷基胺 ; 烷基萘磺酸钠 ; 烷基萘磺酸钠缩合物 ; 烷基苯磺酸钠 ; 异丙基萘磺酸钠 ; 甲基萘钠 ; 甲醛磺酸盐 ; 正丁基萘磺酸的钠盐 ; 十三烷醇聚氧乙烯醚 , POE-18 ; 三乙醇胺异癸醇磷酸酯 ; 三乙醇胺三苯乙烯基磷酸酯 ; 三苯乙烯基酚聚氧乙烯醚硫酸酯 ; 双 (2- 羟乙基) 牛油烷基胺。

[0044] (j) 滑石, 其与选自由下列各项组成的组的至少一种物质相结合 : 乳糖一水合物 ; 木糖醇 ; 无水乳糖 ; 甘露醇 ; 微晶纤维素 ; 蔗糖 ; 葡萄糖 ; 氯化钠 ; 高岭土 ; 碳酸钙 ; 苹果酸 ; 酒石酸 ; 柠檬酸三钠二水合物 ; D, L- 苹果酸 ; 戊烷硫酸钠 ; 十八烷基硫酸钠 ; Brij700 ; Brij76 ; 正十二烷酰肌氨酸钠 ; 卵磷脂 ; 多库酯钠 ; 聚乙二醇 -40- 硬脂酸酯 ; Aerosil R972 热解法二氧化硅 ; 十二烷基硫酸钠或其他链长度为 C5-C18 的烷基硫酸盐表面活性剂 ; 聚乙烯吡咯烷酮 ; 十二烷基硫酸钠和聚乙二醇 40 硬脂酸酯、十二烷基硫酸钠和聚乙二醇 100 硬脂酸酯、十二烷基硫酸钠和 PEG 3000 、十二烷基硫酸钠和 PEG 6000 、十二烷基硫酸钠和 PEG 8000 、十二烷基硫酸钠和 PEG 10000 、十二烷基硫酸钠和 Brij700 、十二烷基硫酸钠和泊洛沙姆 407 、十二烷基硫酸钠和泊洛沙姆 338 、十二烷基硫酸钠和泊洛沙姆 188 、泊洛沙姆 407 、泊洛沙姆 338 、泊洛沙姆 188 、烷基磺酸萘缩合物 / 木素磺酸盐掺合物 ; 十二烷基苯磺酸钙 (支链) ; 萘磺酸二异丙酯 ; 赤藻糖醇二硬脂酸酯 ; 直链和支链十二烷基苯磺酸 ; 萘磺酸盐甲醛缩合物 ; 壬基酚聚氧乙烯醚 , POE-30 ; 磷酸酯 ; 三苯乙烯基酚聚氧乙烯醚 , 游离酸 ; 聚氧乙烯 (15) 牛油烷基胺 ; 烷基萘磺酸钠 ; 烷基萘磺酸钠缩合物 ; 烷基苯磺酸钠 ; 异丙基萘磺酸钠 ; 甲基萘钠 ; 甲醛磺酸盐 ; 正丁基萘磺酸的钠盐 ; 十三烷醇聚氧乙烯醚 , POE-18 ; 三乙醇胺异癸醇磷酸酯 ; 三乙醇胺三苯乙烯基磷酸酯 ; 三苯乙烯基酚聚氧乙烯醚硫酸酯 ; 双 (2- 羟乙基) 牛油烷基胺。

[0045] 优选地, 所述研磨基质选自由下列各项组成的组 : 认为对于药物产品是公认安全 (Generally Regarded as Safe, GRAS) 的物质 ; 认为对于在农用制剂中使用是可接受的物质 ; 以及认为对于在兽医用制剂中使用是可接受的物质。

[0046] 在另一个优选实施方案中, 使用碾磨助剂 (milling aid) 或碾磨助剂的组合。优选地, 所述碾磨助剂选自由下列各项组成的组 : 胶体二氧化硅、表面活性剂、聚合物、硬脂酸和其衍生物。优选地, 所述表面活性剂是固体形式或可以被制成固体形式。优选地, 所述表面活性剂选自由下列各项组成的组 : 聚氧乙烯烷基醚、聚氧乙烯硬脂酸酯、聚乙二醇 (PEG) 、泊洛沙姆、泊洛沙胺 (poloxamine) 、基于肌氨酸的表面活性剂、聚山梨醇酯、脂肪醇、硫酸烷基酯和硫酸芳基酯、烷基和芳基聚醚磺酸盐和其他硫酸盐表面活性剂、基于三甲基铵的表面活性剂、卵磷脂和其他磷脂、胆汁盐、聚氧乙烯蓖麻油衍生物、聚氧乙烯失水山梨糖醇脂

肪酸酯、失水山梨糖醇脂肪酸酯、蔗糖脂肪酸酯、烷基吡喃葡萄糖苷、烷基吡喃麦芽糖苷、脂肪酸甘油酯、烷基苯磺酸、烷基醚羧酸、烷基和芳基磷酸酯、烷基和芳基硫酸酯、烷基和芳基磺酸、烷基酚磷酸酯、烷基酚硫酸酯、磷酸烷基酯和磷酸芳基酯、烷基多糖、烷基胺聚氧乙烯醚、烷基萘磺酸盐甲醛缩合物、磺基丁二酸盐、木素磺酸盐、十六醇十八醇聚氧乙烯醚、缩合的萘磺酸盐、二烷基和烷基萘磺酸盐、二烷基磺基丁二酸盐、壬基酚聚氧乙烯醚、乙二醇酯、脂肪醇烷氧基化物 (Fatty Alcohol alkoxylate)、氢化牛油烷基胺、单烷基磺基琥珀酰胺盐、壬基酚聚氧乙烯醚、油酰基 N- 甲基牛磺酸钠、牛油烷基胺、直链和支链十二烷基苯磺酸。

[0047] 优选地，所述表面活性剂选自由下列各项组成的组：十二烷基硫酸钠、十八烷基硫酸钠、十六烷基硫酸钠、十六烷基十八烷基硫酸钠、多库酯钠、脱氧胆酸钠、N- 十二烷酰肌氨酸钠盐、单硬脂酸甘油酯、二硬脂酸甘油酯、棕榈酸硬脂酸甘油酯、山嵛酸甘油酯、辛酸甘油酯、油酸甘油酯、苯扎氯铵、CTAB、CTAC、溴化十六烷基三甲铵、十六烷基氯化吡啶鎓、十六烷基溴化吡啶鎓、苄索氯铵、PEG 40 硬脂酸酯、PEG 100 硬脂酸酯、泊洛沙姆 188、泊洛沙姆 407、泊洛沙姆 338、泊洛沙姆 407 聚氧乙烯 2- 硬脂醚、聚氧乙烯 100- 硬脂醚、聚氧乙烯 20- 硬脂醚、聚氧乙烯 10- 硬脂醚、聚氧乙烯 20- 十六烷基醚、聚山梨醇酯 20、聚山梨醇酯 40、聚山梨醇酯 60、聚山梨醇酯 61、聚山梨醇酯 65、聚山梨醇酯 80、聚氧乙烯 35- 蔓麻油、聚氧乙烯 40- 蔓麻油、聚氧乙烯 60- 蔓麻油、聚氧乙烯 100- 蔓麻油、聚氧乙烯 200- 蔓麻油、聚氧乙烯 40- 氢化蔓麻油、聚氧乙烯 60- 氢化蔓麻油、聚氧乙烯 100- 氢化蔓麻油、聚氧乙烯 200- 氢化蔓麻油、十六醇十八醇混合物、聚乙二醇 15- 羟基硬脂酸酯、失水山梨糖醇单棕榈酸酯、失水山梨糖醇单硬脂酸酯、失水山梨糖醇三油酸酯、蔗糖棕榈酸酯、蔗糖硬脂酸酯、蔗糖二硬脂酸酯、蔗糖月桂酸酯、甘氨胆酸、甘醇酸钠、胆酸、胆酸钠、脱氧胆酸钠、脱氧胆酸、牛磺胆酸钠、牛磺胆酸、牛磺脱氧胆酸钠、牛磺脱氧胆酸、大豆卵磷脂、磷脂酰胆碱、磷脂酰乙醇胺、磷脂酰丝氨酸、磷脂酰肌醇、PEG4000、PEG6000、PEG8000、PEG10000、PEG20000、烷基磺酸萘缩合物 / 木素磺酸盐掺合物、十二烷基苯磺酸钙、十二烷基苯磺酸钠、萘磺酸二异丙酯、赤藻糖醇二硬脂酸酯、萘磺酸盐甲醛缩合物、壬基酚聚氧乙烯醚 (poe-30)、三苯乙烯基酚聚氧乙烯醚、聚氧乙烯 (15) 牛油烷基胺、烷基萘磺酸钠、烷基萘磺酸钠缩合物、烷基苯磺酸钠、异丙基萘磺酸钠、甲基萘磺酸钠甲醛、正丁基萘磺酸钠、十三烷醇聚氧乙烯醚 (poe-18)、三乙醇胺异癸醇磷酸酯、三乙醇胺三苯乙烯基磷酸酯、三苯乙烯基酚聚氧乙烯醚硫酸酯、双 (2- 羟乙基) 牛油烷基胺。优选地所述聚合物由以下列表中选出：聚乙烯吡咯烷酮 (PVP)、聚乙烯醇、基于丙烯酸的聚合物和丙烯酸的共聚物。

[0048] 优选地，所述碾磨助剂的浓度选自由下列各项组成的组：0.1-10% w/w、0.1-5% w/w、0.1-2.5% w/w、0.1-2% w/w、0.1-1%、0.5-5% w/w、0.5-3% w/w、0.5-2% w/w、0.5-1.5%、0.5-1% w/w、0.75-1.25% w/w、0.75-1% 和 1% w/w。

[0049] 在本发明的另一个优选实施方案中，使用促进剂 (facilitating agent) 或多种促进剂的组合。优选地，所述促进剂选自由下列各项组成的组：表面活性剂、聚合物、粘合剂、填充剂、润滑剂、增甜剂、调味剂、防腐剂、缓冲剂、湿润剂、崩解剂、泡腾剂、可以形成药物的部分的试剂，包括固体剂型或干粉吸入剂型和特殊药物递送所要求的其他物质。优选地，所述促进剂在干磨过程中加入。优选地，所述促进剂在选自由下列各项组成的组的时间时加入至干磨：剩余总碾磨时间的 1-5% 时、剩余总碾磨时间的 1-10% 时、剩余总碾磨

时间的 1-20% 时、剩余总碾磨时间的 1-30% 时、剩余总碾磨时间的 2-5% 时、剩余总碾磨时间的 2-10% 时、剩余总碾磨时间的 5-20% 时和剩余总碾磨时间的 5-20% 时。优选地，所述崩解剂选自由下列各项组成的组：交联的 PVP、交联的羧甲纤维素和羟基乙酸淀粉钠。优选地，将所述促进剂加入经碾磨的生物活性物质和研磨基质并进一步以机械熔合方法 (mechanofusion process) 进行加工。机械熔合碾磨使机械能施加于微米和纳米级颗粒的粉末或混合物。

[0050] 包含促进剂的原因包括但不限于：提供更好的分散性、控制团聚、活性颗粒从递送基质的释放或保留。促进剂的实例包括但不限于：交联的 PVP (交聚维酮)、交联的羧甲纤维素 (交联羧甲纤维素)、羟基乙酸淀粉钠、聚维酮 (PVP)、聚维酮 K12、聚维酮 K17、聚维酮 K25、聚维酮 K29/32 和聚维酮 K30、硬脂酸、硬脂酸镁、硬脂酸钙、硬脂酰富马酸钠、硬脂酰乳酸钠、硬脂酸锌、硬脂酸钠或硬脂酸锂，其他固态脂肪酸诸如油酸、月桂酸、棕榈酸、芥酸、山嵛酸、或衍生物 (诸如酯和盐)，氨基酸诸如亮氨酸、异亮氨酸、赖氨酸、缬氨酸、甲硫氨酸、苯丙氨酸、阿斯巴甜或乙酰舒泛钾 (acesulfame K)。在制造此制剂的优选方面中，将所述促进剂加入生物活性物质和共研磨基质的经碾磨的混合物中并进一步在另一碾磨设备中加工，诸如机械熔合、高速旋风式混合 (cyclomixing) 或冲击式研磨诸如球磨研磨、喷射研磨或使用高压均化器研磨，或者它们的组合。在高度优选的方面中，将所述促进剂在碾磨过程结束前的一段时间加入生物活性物质和共研磨基质的混合物的碾磨中。

[0051] 在另一个优选实施方案中，吲哚美辛 (indomethacin) 与乳糖一水合物以及烷基硫酸盐一起碾磨。优选地，吲哚美辛与乳糖一水合物以及十二烷基硫酸钠一起碾磨。优选地，吲哚美辛与乳糖一水合物以及十八烷基硫酸钠一起碾磨。在另一个优选实施方案中，吲哚美辛与乳糖一水合物、烷基硫酸盐以及另一种表面活性剂或聚合物一起碾磨。优选地，吲哚美辛与乳糖一水合物、十二烷基硫酸钠以及聚醚硫酸盐一起碾磨。优选地，吲哚美辛与乳糖一水合物、十二烷基硫酸钠以及聚乙二醇 40 硬脂酸酯一起碾磨。优选地，吲哚美辛与乳糖一水合物、十二烷基硫酸钠以及聚乙二醇 100 硬脂酸酯一起碾磨。优选地，吲哚美辛与乳糖一水合物、十二烷基硫酸钠以及泊洛沙姆一起碾磨。优选地，吲哚美辛与乳糖一水合物、十二烷基硫酸钠以及泊洛沙姆 407 一起碾磨。优选地，吲哚美辛与乳糖一水合物、十二烷基硫酸钠以及泊洛沙姆 338 一起碾磨。优选地，吲哚美辛与乳糖一水合物、十二烷基硫酸钠以及泊洛沙姆 188 一起碾磨。优选地，吲哚美辛与乳糖一水合物、十二烷基硫酸钠以及固体聚乙二醇一起碾磨。优选地，吲哚美辛与乳糖一水合物、十二烷基硫酸钠以及聚乙二醇 6000 一起碾磨。优选地，吲哚美辛与乳糖一水合物、十二烷基硫酸钠以及聚乙二醇 3000 一起碾磨。在另一个优选实施方案中，吲哚美辛与乳糖一水合物以及聚醚硫酸盐一起碾磨。优选地，吲哚美辛与乳糖一水合物以及聚乙二醇 40 硬脂酸酯一起碾磨。优选地，吲哚美辛与乳糖一水合物以及聚乙二醇 100 硬脂酸酯一起碾磨。在另一个优选实施方案中，吲哚美辛与乳糖一水合物以及聚乙烯基吡咯烷一起碾磨。优选地，吲哚美辛与乳糖一水合物以及近似分子量为 30,000-40,000 的聚乙烯基吡咯烷一起碾磨。在另一个优选实施方案中，吲哚美辛与乳糖一水合物以及烷基磺酸盐一起碾磨。优选地，吲哚美辛与乳糖一水合物以及多库酯钠一起碾磨。在另一个优选实施方案中，吲哚美辛与乳糖一水合物以及表面活性剂一起碾磨。优选地，吲哚美辛与乳糖一水合物以及卵磷脂一起碾磨。优选地，吲哚美辛与乳糖一水合物以及正十二烷酰肌氨酸钠一起碾磨。优选地，吲哚美辛与乳糖一水合物以及聚氧乙

烯烷基醚表面活性剂一起碾磨。优选地，吲哚美辛与乳糖一水合物以及 PEG 6000 一起碾磨。在另一个优选实施方案中，吲哚美辛与乳糖一水合物以及二氧化硅一起碾磨。优选地，吲哚美辛与乳糖一水合物以及Aerosil R972 热解法二氧化硅一起碾磨。在另一个优选实施方案中，吲哚美辛与乳糖一水合物、酒石酸以及十二烷基硫酸钠一起碾磨。在另一个优选实施方案中，吲哚美辛与乳糖一水合物、碳酸氢钠以及十二烷基硫酸钠一起碾磨。在另一个优选实施方案中，吲哚美辛与乳糖一水合物、碳酸氢钾以及十二烷基硫酸钠一起碾磨。在另一个优选实施方案中，吲哚美辛与甘露醇以及烷基硫酸盐一起碾磨。优选地，吲哚美辛与甘露醇以及十二烷基硫酸钠一起碾磨。优选地，吲哚美辛与甘露醇以及十八烷基硫酸钠一起碾磨。在另一个优选实施方案中，吲哚美辛与甘露醇、烷基硫酸盐以及另一种表面活性剂或聚合物一起碾磨。优选地，吲哚美辛与甘露醇、十二烷基硫酸钠以及聚乙二醇 40 硬脂酸酯一起碾磨。优选地，吲哚美辛与甘露醇、十二烷基硫酸钠以及聚乙二醇 100 硬脂酸酯一起碾磨。优选地，吲哚美辛与甘露醇、十二烷基硫酸钠以及泊洛沙姆一起碾磨。优选地，吲哚美辛与甘露醇、十二烷基硫酸钠以及泊洛沙姆 407 一起碾磨。优选地，吲哚美辛与甘露醇、十二烷基硫酸钠以及泊洛沙姆 338 一起碾磨。优选地，吲哚美辛与甘露醇、十二烷基硫酸钠以及泊洛沙姆 188 一起碾磨。优选地，吲哚美辛与甘露醇、十二烷基硫酸钠以及固体聚乙二醇一起碾磨。优选地，吲哚美辛与甘露醇、十二烷基硫酸钠以及聚乙二醇 6000 一起碾磨。优选地，吲哚美辛与甘露醇、十二烷基硫酸钠以及聚乙二醇 3000 一起碾磨。在另一个优选实施方案中，吲哚美辛与甘露醇以及聚醚硫酸盐一起碾磨。优选地，吲哚美辛与甘露醇以及聚乙二醇 40 硬脂酸酯一起碾磨。优选地，吲哚美辛与甘露醇以及聚乙二醇 100 硬脂酸酯一起碾磨。在另一个优选实施方案中，吲哚美辛与甘露醇以及聚乙烯基吡咯烷一起碾磨。优选地，吲哚美辛与甘露醇以及近似分子量为 30,000–40,000 的聚乙烯基吡咯烷一起碾磨。在另一个优选实施方案中，吲哚美辛与甘露醇以及烷基磺酸盐一起碾磨。优选地，吲哚美辛与甘露醇以及多库酯钠一起碾磨。在另一个优选实施方案中，吲哚美辛与甘露醇以及表面活性剂一起碾磨。优选地，吲哚美辛与甘露醇以及卵磷脂一起碾磨。优选地，吲哚美辛与甘露醇以及正十二烷酰肌氨酸钠一起碾磨。优选地，吲哚美辛与甘露醇以及聚氧乙烯烷基醚表面活性剂一起碾磨。优选地，吲哚美辛与甘露醇以及 PEG 6000 一起碾磨。在另一个优选制剂中，吲哚美辛与甘露醇以及二氧化硅一起碾磨。优选地，吲哚美辛与甘露醇以及 Aerosil R972 热解法二氧化硅一起碾磨。在另一个优选实施方案中，吲哚美辛与甘露醇、酒石酸以及十二烷基硫酸钠一起碾磨。在另一个优选实施方案中，吲哚美辛与甘露醇、碳酸氢钠以及十二烷基硫酸钠一起碾磨。在另一个优选实施方案中，吲哚美辛与甘露醇、碳酸氢钾以及十二烷基硫酸钠一起碾磨。

[0052] 在另一个优选实施方案中，甲氧萘普酸 (naproxen) 与乳糖一水合物以及烷基硫酸盐一起碾磨。优选地，甲氧萘普酸与乳糖一水合物以及十二烷基硫酸钠一起碾磨。优选地，甲氧萘普酸与乳糖一水合物以及十八烷基硫酸钠一起碾磨。在另一个优选实施方案中，甲氧萘普酸与乳糖一水合物、烷基硫酸盐以及另一种表面活性剂或聚合物一起碾磨。优选地，甲氧萘普酸与乳糖一水合物、十二烷基硫酸钠以及聚醚硫酸盐一起碾磨。优选地，甲氧萘普酸与乳糖一水合物、十二烷基硫酸钠以及聚乙二醇 40 硬脂酸酯一起碾磨。优选地，甲氧萘普酸与乳糖一水合物、十二烷基硫酸钠以及聚乙二醇 100 硬脂酸酯一起碾磨。优选地，

甲氧萘普酸与乳糖一水合物、十二烷基硫酸钠以及泊洛沙姆一起碾磨。优选地，甲氧萘普酸与乳糖一水合物、十二烷基硫酸钠以及泊洛沙姆 407 一起碾磨。优选地，甲氧萘普酸与乳糖一水合物、十二烷基硫酸钠以及泊洛沙姆 338 一起碾磨。优选地，甲氧萘普酸与乳糖一水合物、十二烷基硫酸钠以及泊洛沙姆 188 一起碾磨。优选地，甲氧萘普酸与乳糖一水合物、十二烷基硫酸钠以及固体聚乙二醇一起碾磨。优选地，甲氧萘普酸与乳糖一水合物、十二烷基硫酸钠以及聚乙二醇 6000 一起碾磨。优选地，甲氧萘普酸与乳糖一水合物、十二烷基硫酸钠以及聚乙二醇 3000 一起碾磨。在另一个优选实施方案中，甲氧萘普酸与乳糖一水合物以及聚醚硫酸盐一起碾磨。优选地，甲氧萘普酸与乳糖一水合物以及聚乙二醇 40 硬脂酸酯一起碾磨。优选地，甲氧萘普酸与乳糖一水合物以及聚乙二醇 100 硬脂酸酯一起碾磨。在另一个优选实施方案中，甲氧萘普酸与乳糖一水合物以及聚乙烯基吡咯烷一起碾磨。优选地，甲氧萘普酸与乳糖一水合物以及近似分子量为 30,000–40,000 的聚乙烯基吡咯烷一起碾磨。在另一个优选实施方案中，甲氧萘普酸与乳糖一水合物以及烷基磺酸盐一起碾磨。优选地，甲氧萘普酸与乳糖一水合物以及多库酯钠一起碾磨。在另一个优选实施方案中，甲氧萘普酸与乳糖一水合物以及表面活性剂一起碾磨。优选地，甲氧萘普酸与乳糖一水合物以及卵磷脂一起碾磨。优选地，甲氧萘普酸与乳糖一水合物以及正十二烷酰肌氨酸钠一起碾磨。优选地，甲氧萘普酸与乳糖一水合物以及聚氧乙烯烷基醚表面活性剂一起碾磨。优选地，甲氧萘普酸与乳糖一水合物以及 PEG 6000 一起碾磨。在另一个优选实施方案中，甲氧萘普酸与乳糖一水合物以及 Aerosil R972 热解法二氧化硅一起碾磨。在另一个优选实施方案中，甲氧萘普酸与乳糖一水合物、酒石酸以及十二烷基硫酸钠一起碾磨。在另一个优选实施方案中，甲氧萘普酸与乳糖一水合物、碳酸氢钠以及十二烷基硫酸钠一起碾磨。在另一个优选实施方案中，甲氧萘普酸与乳糖一水合物、碳酸氢钾以及十二烷基硫酸钠一起碾磨。在另一个优选实施方案中，甲氧萘普酸与甘露醇以及烷基硫酸盐一起碾磨。优选地，甲氧萘普酸与甘露醇以及十二烷基硫酸钠一起碾磨。优选地，甲氧萘普酸与甘露醇以及十八烷基硫酸钠一起碾磨。在另一个优选实施方案中，甲氧萘普酸与甘露醇、烷基硫酸盐以及另一种表面活性剂或聚合物一起碾磨。优选地，甲氧萘普酸与甘露醇、十二烷基硫酸钠以及聚醚硫酸盐一起碾磨。优选地，甲氧萘普酸与甘露醇、十二烷基硫酸钠以及聚乙二醇 40 硬脂酸酯一起碾磨。优选地，甲氧萘普酸与甘露醇、十二烷基硫酸钠以及聚乙二醇 100 硬脂酸酯一起碾磨。优选地，甲氧萘普酸与甘露醇、十二烷基硫酸钠以及泊洛沙姆一起碾磨。优选地，甲氧萘普酸与甘露醇、十二烷基硫酸钠以及泊洛沙姆 407 一起碾磨。优选地，甲氧萘普酸与甘露醇、十二烷基硫酸钠以及泊洛沙姆 338 一起碾磨。优选地，甲氧萘普酸与甘露醇、十二烷基硫酸钠以及泊洛沙姆 188 一起碾磨。优选地，甲氧萘普酸与甘露醇、十二烷基硫酸钠以及固体聚乙二醇一起碾磨。优选地，甲氧萘普酸与甘露醇、十二烷基硫酸钠以及聚乙二醇 6000 一起碾磨。优选地，甲氧萘普酸与甘露醇、十二烷基硫酸钠以及聚乙二醇 3000 一起碾磨。在另一个优选实施方案中，甲氧萘普酸与甘露醇以及聚醚硫酸盐一起碾磨。优选地，甲氧萘普酸与甘露醇以及聚乙二醇 40 硬脂酸酯一起碾磨。在另一个优选实施方案中，甲氧萘普酸与甘露醇以及聚乙二醇 100 硬脂酸酯一起碾磨。优选地，甲氧萘普酸与甘露醇以及以及近似分子量为 30,000–40,000 的聚乙烯基吡咯烷一起碾磨。在另一个优选实施方案中，甲氧萘普酸与甘露醇以及烷基磺酸盐一起碾磨。优选地，甲

氧萘普酸与甘露醇以及多库酯钠一起碾磨。在另一个优选实施方案中，甲氧萘普酸与甘露醇以及表面活性剂一起碾磨。优选地，甲氧萘普酸与甘露醇以及卵磷脂一起碾磨。优选地，甲氧萘普酸与甘露醇以及正十二烷酰肌氨酸钠一起碾磨。优选地，甲氧萘普酸与甘露醇以及聚氧乙烯烷基醚表面活性剂一起碾磨。优选地，甲氧萘普酸与甘露醇以及 PEG 6000 一起碾磨。在另一个优选制剂中，甲氧萘普酸与甘露醇以及二氧化硅一起碾磨。优选地，甲氧萘普酸与甘露醇以及 Aerosil R972 热解法二氧化硅一起碾磨。在另一个优选实施方案中，甲氧萘普酸与甘露醇、酒石酸以及十二烷基硫酸钠一起碾磨。在另一个优选实施方案中，甲氧萘普酸与甘露醇、碳酸氢钠以及十二烷基硫酸钠一起碾磨。在另一个优选实施方案中，甲氧萘普酸与甘露醇、碳酸氢钾以及十二烷基硫酸钠一起碾磨。

[0053] 在另一个优选实施方案中，双氯芬酸 (diclofenac) 与乳糖一水合物以及烷基硫酸盐一起碾磨。优选地，双氯芬酸与乳糖一水合物以及十二烷基硫酸钠一起碾磨。优选地，双氯芬酸与乳糖一水合物以及十八烷基硫酸钠一起碾磨。在另一个优选实施方案中，双氯芬酸与乳糖一水合物、烷基硫酸盐以及另一种表面活性剂或聚合物一起碾磨。优选地，双氯芬酸与乳糖一水合物、十二烷基硫酸钠以及聚醚硫酸盐一起碾磨。优选地，双氯芬酸与乳糖一水合物、十二烷基硫酸钠以及聚乙二醇 40 硬脂酸酯一起碾磨。优选地，双氯芬酸与乳糖一水合物、十二烷基硫酸钠以及泊洛沙姆一起碾磨。优选地，双氯芬酸与乳糖一水合物、十二烷基硫酸钠以及泊洛沙姆 407 一起碾磨。优选地，双氯芬酸与乳糖一水合物、十二烷基硫酸钠以及泊洛沙姆 338 一起碾磨。优选地，双氯芬酸与乳糖一水合物、十二烷基硫酸钠以及泊洛沙姆 188 一起碾磨。优选地，双氯芬酸与乳糖一水合物、十二烷基硫酸钠以及固体聚乙二醇一起碾磨。优选地，双氯芬酸与乳糖一水合物、十二烷基硫酸钠以及聚乙二醇 6000 一起碾磨。在另一个优选实施方案中，双氯芬酸与乳糖一水合物以及聚醚硫酸盐一起碾磨。优选地，双氯芬酸与乳糖一水合物以及聚乙二醇 40 硬脂酸酯一起碾磨。优选地，双氯芬酸与乳糖一水合物以及聚乙二醇 100 硬脂酸酯一起碾磨。在另一个优选实施方案中，双氯芬酸与乳糖一水合物以及聚乙烯基吡咯烷一起碾磨。优选地，双氯芬酸与乳糖一水合物以及近似分子量为 30,000–40,000 的聚乙烯基吡咯烷一起碾磨。在另一个优选实施方案中，双氯芬酸与乳糖一水合物以及烷基磺酸盐一起碾磨。优选地，双氯芬酸与乳糖一水合物以及多库酯钠一起碾磨。在另一个优选实施方案中，双氯芬酸与乳糖一水合物以及表面活性剂一起碾磨。优选地，双氯芬酸与乳糖一水合物以及卵磷脂一起碾磨。优选地，双氯芬酸与乳糖一水合物以及正十二烷酰肌氨酸钠一起碾磨。优选地，双氯芬酸与乳糖一水合物以及聚氧乙烯烷基醚表面活性剂一起碾磨。优选地，双氯芬酸与乳糖一水合物以及 PEG 6000 一起碾磨。在另一个优选实施方案中，双氯芬酸与乳糖一水合物以及二氧化硅一起碾磨。优选地，双氯芬酸与乳糖一水合物以及 Aerosil R972 热解法二氧化硅一起碾磨。在另一个优选实施方案中，双氯芬酸与乳糖一水合物、酒石酸以及十二烷基硫酸钠一起碾磨。在另一个优选实施方案中，双氯芬酸与乳糖一水合物、碳酸氢钠以及十二烷基硫酸钠一起碾磨。在另一个优选实施方案中，双氯芬酸与乳糖一水合物、碳酸氢钾以及十二烷基硫酸钠一起碾磨。在另一个优选实施方案中，双氯芬酸与甘露醇以及烷基硫酸盐一起碾磨。优选地，双氯芬酸与甘露醇以及十八烷基硫酸钠一起碾磨。

磨。在另一个优选实施方案中，双氯芬酸与甘露醇、烷基硫酸盐以及另一种表面活性剂或聚合物一起碾磨。优选地，双氯芬酸与甘露醇、十二烷基硫酸钠以及聚醚硫酸盐一起碾磨。优选地，双氯芬酸与甘露醇、十二烷基硫酸钠以及聚乙二醇 40 硬脂酸酯一起碾磨。优选地，双氯芬酸与甘露醇、十二烷基硫酸钠以及聚乙二醇 100 硬脂酸酯一起碾磨。优选地，双氯芬酸与甘露醇、十二烷基硫酸钠以及泊洛沙姆一起碾磨。优选地，双氯芬酸与甘露醇、十二烷基硫酸钠以及泊洛沙姆 407 一起碾磨。优选地，双氯芬酸与甘露醇、十二烷基硫酸钠以及泊洛沙姆 338 一起碾磨。优选地，双氯芬酸与甘露醇、十二烷基硫酸钠以及泊洛沙姆 188 一起碾磨。优选地，双氯芬酸与甘露醇、十二烷基硫酸钠以及固体聚乙二醇一起碾磨。优选地，双氯芬酸与甘露醇、十二烷基硫酸钠以及聚乙二醇 6000 一起碾磨。优选地，双氯芬酸与甘露醇、十二烷基硫酸钠以及聚乙二醇 3000 一起碾磨。在另一个优选实施方案中，双氯芬酸与甘露醇以及聚醚硫酸盐一起碾磨。优选地，双氯芬酸与甘露醇以及聚乙二醇 40 硬脂酸酯一起碾磨。优选地，双氯芬酸与甘露醇以及聚乙二醇 100 硬脂酸酯一起碾磨。在另一个优选实施方案中，双氯芬酸与甘露醇以及聚乙烯基吡咯烷一起碾磨。优选地，双氯芬酸与甘露醇以及近似分子量为 30,000–40,000 的聚乙烯基吡咯烷一起碾磨。在另一个优选实施方案中，双氯芬酸与甘露醇以及烷基磺酸盐一起碾磨。优选地，双氯芬酸与甘露醇以及多库酯钠一起碾磨。在另一个优选实施方案中，双氯芬酸与甘露醇以及表面活性剂一起碾磨。优选地，双氯芬酸与甘露醇以及卵磷脂一起碾磨。优选地，双氯芬酸与甘露醇以及正十二烷酰肌氨酸钠一起碾磨。优选地，双氯芬酸与甘露醇以及聚氧乙烯烷基醚表面活性剂一起碾磨。优选地，双氯芬酸与甘露醇以及 PEG 6000 一起碾磨。在另一个优选制剂中，双氯芬酸与甘露醇以及二氧化硅一起碾磨。优选地，双氯芬酸与甘露醇以及 Aerosil R972 热解法二氧化硅一起碾磨。在另一个优选实施方案中，双氯芬酸与甘露醇、酒石酸以及十二烷基硫酸钠一起碾磨。在另一个优选实施方案中，双氯芬酸与甘露醇、碳酸氢钠以及十二烷基硫酸钠一起碾磨。在另一个优选实施方案中，双氯芬酸与甘露醇、碳酸氢钾以及十二烷基硫酸钠一起碾磨。

[0054] 在另一个优选实施方案中，美洛昔康 (meloxicam) 与乳糖一水合物以及烷基硫酸盐一起碾磨。优选地，美洛昔康与乳糖一水合物以及十二烷基硫酸钠一起碾磨。优选地，美洛昔康与乳糖一水合物以及十八烷基硫酸钠一起碾磨。在另一个优选实施方案中，美洛昔康与乳糖一水合物、烷基硫酸盐以及另一种表面活性剂或聚合物一起碾磨。优选地，美洛昔康与乳糖一水合物、十二烷基硫酸钠以及聚醚硫酸盐一起碾磨。优选地，美洛昔康与乳糖一水合物、十二烷基硫酸钠以及聚乙二醇 40 硬脂酸酯一起碾磨。优选地，美洛昔康与乳糖一水合物、十二烷基硫酸钠以及聚乙二醇 100 硬脂酸酯一起碾磨。优选地，美洛昔康与乳糖一水合物、十二烷基硫酸钠以及泊洛沙姆一起碾磨。优选地，美洛昔康与乳糖一水合物、十二烷基硫酸钠以及泊洛沙姆 407 一起碾磨。优选地，美洛昔康与乳糖一水合物、十二烷基硫酸钠以及泊洛沙姆 338 一起碾磨。优选地，美洛昔康与乳糖一水合物、十二烷基硫酸钠以及泊洛沙姆 188 一起碾磨。优选地，美洛昔康与乳糖一水合物、十二烷基硫酸钠以及固体聚乙二醇一起碾磨。优选地，美洛昔康与乳糖一水合物、十二烷基硫酸钠以及聚乙二醇 6000 一起碾磨。优选地，美洛昔康与乳糖一水合物、十二烷基硫酸钠以及聚乙二醇 3000 一起碾磨。在另一个优选实施方案中，美洛昔康与乳糖一水合物以及聚醚硫酸盐一起碾磨。优选地，美洛昔康与乳糖一水合物以及聚乙二醇 40 硬脂酸酯一起碾磨。优选地，美洛昔康与乳糖一水合物以及聚乙二醇 100 硬脂酸酯一起碾磨。

一水合物以及聚乙二醇 100 硬脂酸酯一起碾磨。在另一个优选实施方案中，美洛昔康与乳糖一水合物以及聚乙烯基吡咯烷一起碾磨。优选地，美洛昔康与乳糖一水合物以及近似分子量为 30,000–40,000 的聚乙烯基吡咯烷一起碾磨。在另一个优选实施方案中，美洛昔康与乳糖一水合物以及烷基磺酸盐一起碾磨。优选地，美洛昔康与乳糖一水合物以及多库酯钠一起碾磨。在另一个优选实施方案中，美洛昔康与乳糖一水合物以及表面活性剂一起碾磨。优选地，美洛昔康与乳糖一水合物以及卵磷脂一起碾磨。优选地，美洛昔康与乳糖一水合物以及正十二烷酰肌氨酸钠一起碾磨。优选地，美洛昔康与乳糖一水合物以及聚氧乙烯烷基醚表面活性剂一起碾磨。优选地，美洛昔康与乳糖一水合物以及 PEG 6000 一起碾磨。在另一个优选实施方案中，美洛昔康与乳糖一水合物以及二氧化硅一起碾磨。优选地，美洛昔康与乳糖一水合物以及 Aerosil R972 热解法二氧化硅一起碾磨。在另一个优选实施方案中，美洛昔康与乳糖一水合物、酒石酸以及十二烷基硫酸钠一起碾磨。在另一个优选实施方案中，美洛昔康与乳糖一水合物、碳酸氢钠以及十二烷基硫酸钠一起碾磨。在另一个优选实施方案中，美洛昔康与乳糖一水合物、碳酸氢钾以及十二烷基硫酸钠一起碾磨。在另一个优选实施方案中，美洛昔康与甘露醇以及烷基硫酸盐一起碾磨。优选地，美洛昔康与甘露醇以及十二烷基硫酸钠一起碾磨。优选地，美洛昔康与甘露醇以及十八烷基硫酸钠一起碾磨。在另一个优选实施方案中，美洛昔康与甘露醇、烷基硫酸盐以及另一种表面活性剂或聚合物一起碾磨。优选地，美洛昔康与甘露醇、十二烷基硫酸钠以及聚醚硫酸盐一起碾磨。优选地，美洛昔康与甘露醇、十二烷基硫酸钠以及聚乙二醇 40 硬脂酸酯一起碾磨。优选地，美洛昔康与甘露醇、十二烷基硫酸钠以及聚乙二醇 100 硬脂酸酯一起碾磨。优选地，美洛昔康与甘露醇、十二烷基硫酸钠以及泊洛沙姆一起碾磨。优选地，美洛昔康与甘露醇、十二烷基硫酸钠以及泊洛沙姆 407 一起碾磨。优选地，美洛昔康与甘露醇、十二烷基硫酸钠以及泊洛沙姆 338 一起碾磨。优选地，美洛昔康与甘露醇、十二烷基硫酸钠以及泊洛沙姆 188 一起碾磨。优选地，美洛昔康与甘露醇、十二烷基硫酸钠以及固体聚乙二醇一起碾磨。优选地，美洛昔康与甘露醇、十二烷基硫酸钠以及聚乙二醇 6000 一起碾磨。优选地，美洛昔康与甘露醇、十二烷基硫酸钠以及聚乙二醇 3000 一起碾磨。在另一个优选实施方案中，美洛昔康与甘露醇以及聚醚硫酸盐一起碾磨。优选地，美洛昔康与甘露醇以及聚乙二醇 40 硬脂酸酯一起碾磨。优选地，美洛昔康与甘露醇以及聚乙二醇 100 硬脂酸酯一起碾磨。在另一个优选实施方案中，美洛昔康与甘露醇以及聚乙烯基吡咯烷一起碾磨。优选地，美洛昔康与甘露醇以及近似分子量为 30,000–40,000 的聚乙烯基吡咯烷一起碾磨。在另一个优选实施方案中，美洛昔康与甘露醇以及烷基磺酸盐一起碾磨。优选地，美洛昔康与甘露醇以及多库酯钠一起碾磨。在另一个优选实施方案中，美洛昔康与甘露醇以及表面活性剂一起碾磨。优选地，美洛昔康与甘露醇以及卵磷脂一起碾磨。优选地，美洛昔康与甘露醇以及正十二烷酰肌氨酸钠一起碾磨。优选地，美洛昔康与甘露醇以及聚氧乙烯烷基醚表面活性剂一起碾磨。优选地，美洛昔康与甘露醇以及 PEG 6000 一起碾磨。在另一个优选制剂中，美洛昔康与甘露醇以及二氧化硅一起碾磨。优选地，美洛昔康与甘露醇以及 Aerosil R972 热解法二氧化硅一起碾磨。在另一个优选实施方案中，美洛昔康与甘露醇、酒石酸以及十二烷基硫酸钠一起碾磨。在另一个优选实施方案中，美洛昔康与甘露醇、碳酸氢钠以及十二烷基硫酸钠一起碾磨。在另一个优选实施方案中，美洛昔康与甘露醇、碳酸氢钾以及十二烷基硫酸钠一起碾磨。

[0055] 在另一个优选实施方案中，美他沙酮与乳糖一水合物以及烷基硫酸盐一起碾磨。优选地，美他沙酮与乳糖一水合物以及十二烷基硫酸钠一起碾磨。优选地，美他沙酮与乳糖一水合物、烷基硫酸盐以及另一种表面活性剂或聚合物一起碾磨。优选地，美他沙酮与乳糖一水合物、十二烷基硫酸钠以及聚醚硫酸盐一起碾磨。优选地，美他沙酮与乳糖一水合物、十二烷基硫酸钠以及聚乙二醇 40 硬脂酸酯一起碾磨。优选地，美他沙酮与乳糖一水合物、十二烷基硫酸钠以及聚乙二醇 100 硬脂酸酯一起碾磨。优选地，美他沙酮与乳糖一水合物、十二烷基硫酸钠以及泊洛沙姆 407 一起碾磨。优选地，美他沙酮与乳糖一水合物、十二烷基硫酸钠以及泊洛沙姆 338 一起碾磨。优选地，美他沙酮与乳糖一水合物、十二烷基硫酸钠以及泊洛沙姆 188 一起碾磨。优选地，美他沙酮与乳糖一水合物、十二烷基硫酸钠以及固体聚乙二醇一起碾磨。优选地，美他沙酮与乳糖一水合物、十二烷基硫酸钠以及聚乙二醇 6000 一起碾磨。优选地，美他沙酮与乳糖一水合物、十二烷基硫酸钠以及聚乙二醇 3000 一起碾磨。在另一个优选实施方案中，美他沙酮与乳糖一水合物以及聚醚硫酸盐一起碾磨。优选地，美他沙酮与乳糖一水合物以及聚乙二醇 40 硬脂酸酯一起碾磨。优选地，美他沙酮与乳糖一水合物以及聚乙二醇 100 硬脂酸酯一起碾磨。在另一个优选实施方案中，美他沙酮与乳糖一水合物以及聚乙烯基吡咯烷一起碾磨。优选地，美他沙酮与乳糖一水合物以及近似分子量为 30,000–40,000 的聚乙烯基吡咯烷一起碾磨。在另一个优选实施方案中，美他沙酮与乳糖一水合物以及烷基磺酸盐一起碾磨。优选地，美他沙酮与乳糖一水合物以及多库酯钠一起碾磨。在另一个优选实施方案中，美他沙酮与乳糖一水合物以及表面活性剂一起碾磨。优选地，美他沙酮与乳糖一水合物以及卵磷脂一起碾磨。优选地，美他沙酮与乳糖一水合物以及正十二烷酰肌氨酸钠一起碾磨。优选地，美他沙酮与乳糖一水合物以及聚氧乙烯烷基醚表面活性剂一起碾磨。优选地，美他沙酮与乳糖一水合物以及 PEG6000 一起碾磨。在另一个优选实施方案中，美他沙酮与乳糖一水合物以及二氧化硅一起碾磨。优选地，美他沙酮与乳糖一水合物以及 Aerosil R972 热解法二氧化硅一起碾磨。在另一个优选实施方案中，美他沙酮与乳糖一水合物、酒石酸以及十二烷基硫酸钠一起碾磨。在另一个优选实施方案中，美他沙酮与乳糖一水合物、碳酸氢钠以及十二烷基硫酸钠一起碾磨。在另一个优选实施方案中，美他沙酮与乳糖一水合物、碳酸氢钠、泊洛沙姆 407 以及十二烷基硫酸钠一起碾磨。在另一个优选实施方案中，美他沙酮与乳糖一水合物、碳酸氢钾以及十二烷基硫酸钠一起碾磨。在另一个优选实施方案中，美他沙酮与乳糖一水合物、碳酸氢钾、泊洛沙姆 407 以及十二烷基硫酸钠一起碾磨。在另一个优选实施方案中，美他沙酮与甘露醇以及烷基硫酸盐一起碾磨。优选地，美他沙酮与甘露醇以及十二烷基硫酸钠一起碾磨。优选地，美他沙酮与甘露醇以及十八烷基硫酸钠一起碾磨。在另一个优选实施方案中，美他沙酮与甘露醇、烷基硫酸盐以及另一种表面活性剂或聚合物一起碾磨。优选地，美他沙酮与甘露醇、十二烷基硫酸钠以及聚醚硫酸盐一起碾磨。优选地，美他沙酮与甘露醇、十二烷基硫酸钠以及聚乙二醇 40 硬脂酸酯一起碾磨。优选地，美他沙酮与甘露醇、十二烷基硫酸钠以及聚乙二醇 100 硬脂酸酯一起碾磨。优选地，美他沙酮与甘露醇、十二烷基硫酸钠以及泊洛沙姆一起碾磨。优选地，美他沙酮与甘露醇、十二烷基硫酸钠以及泊洛沙姆 407 一起碾磨。优选地，美他沙酮与甘露醇、十二烷基硫酸钠以及泊洛沙姆 338 一起碾磨。优选地，美他沙酮与甘露醇、十二烷基硫酸钠以及泊洛沙姆 188 一起碾磨。

沙姆 188一起碾磨。优选地，美他沙酮与甘露醇、十二烷基硫酸钠以及固体聚乙二醇一起碾磨。优选地，美他沙酮与甘露醇、十二烷基硫酸钠以及聚乙二醇 6000一起碾磨。优选地，美他沙酮与甘露醇、十二烷基硫酸钠以及聚乙二醇 3000一起碾磨。在另一个优选实施方案中，美他沙酮与甘露醇以及聚醚硫酸盐一起碾磨。优选地，美他沙酮与甘露醇以及聚乙二醇 100 硬脂酸酯一起碾磨。在另一个优选实施方案中，美他沙酮与甘露醇以及聚乙烯基吡咯烷一起碾磨。优选地，美他沙酮与甘露醇以及近似分子量为 30,000–40,000 的聚乙烯基吡咯烷一起碾磨。在另一个优选实施方案中，美他沙酮与甘露醇以及烷基磺酸盐一起碾磨。优选地，美他沙酮与甘露醇以及多库酯钠一起碾磨。在另一个优选实施方案中，美他沙酮与甘露醇以及表面活性剂一起碾磨。优选地，美他沙酮与甘露醇以及卵磷脂一起碾磨。优选地，美他沙酮与甘露醇以及正十二烷酰肌氨酸钠一起碾磨。优选地，美他沙酮与甘露醇以及聚氧乙烯烷基醚表面活性剂一起碾磨。优选地，美他沙酮与甘露醇以及 PEG 6000一起碾磨。在另一个优选制剂中，美他沙酮与甘露醇以及二氧化硅一起碾磨。优选地，美他沙酮与甘露醇以及 Aerosil R972 热解法二氧化硅一起碾磨。在另一个优选实施方案中，美他沙酮与甘露醇、酒石酸以及十二烷基硫酸钠一起碾磨。在另一个优选实施方案中，美他沙酮与甘露醇、碳酸氢钠以及十二烷基硫酸钠一起碾磨。在另一个优选实施方案中，美他沙酮与甘露醇、碳酸氢钾以及十二烷基硫酸钠一起碾磨。在另一个优选实施方案中，美他沙酮与甘露醇、碳酸氢钠以及十二烷基硫酸钠以及泊洛沙姆 407一起碾磨。在另一个优选实施方案中，美他沙酮与甘露醇、碳酸氢钾以及十二烷基硫酸钠以及泊洛沙姆 407一起碾磨。

[0056] 在第二方面中，本发明包括由本文所述方法制备的生物活性物质以及包括本文所述的生物活性物质的组合物。优选地，以颗粒数目计确定的平均粒度等于或小于选自下组的尺寸：10,000nm、8000nm、6000nm、5000nm、4000nm、3000nm、2000nm、1900nm、1800nm、1700nm、1600nm、1500nm、1400nm、1300nm、1200nm、1100nm、1000nm、900nm、800nm、700nm、600nm、500nm、400nm、300nm、200nm 和 100nm。优选地，平均粒度等于或大于 25nm。优选地，以颗粒体积计确定的颗粒的中值粒度等于或小于选自下组的尺寸：20000nm、15000nm、10000nm、7500nm、5000nm、2000nm、1900nm、1800nm、1700nm、1600nm、1500nm、1400nm、1300nm、1200nm、1100nm、1000nm、900nm、800nm、700nm、600nm、500nm、400nm、300nm、200nm 和 100nm。优选地，中值粒度等于或大于 25nm。优选地，以颗粒体积计，选自由 50%、60%、70%、80%、90%、95% 和 100% 组成的组的百分比的颗粒小于 2000nm (% < 2000nm)。优选地，以颗粒体积计，选自由 50%、60%、70%、80%、90%、95% 和 100% 组成的组的百分比的颗粒小于 1000nm (% < 1000nm)。优选地，以颗粒体积计，选自以下的组：0%、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95% 和 100% 的百分比的颗粒小于 500nm (% < 500nm)。优选地，以颗粒体积计，选自以下的组：0%、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95% 和 100% 的百分比的颗粒小于 300nm (% < 300nm)。优选地，以颗粒体积计，选自以下的组：0%、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95% 和 100% 的百分比的颗粒小于 200nm (% < 200nm)。优选地，如以颗粒体积计测量的，粒度分布的 Dx 选自由下列各项组成的组：小于或等于 10,000nm、小于或等于 5000nm、小于或等于 3000nm、小于或等于 2000nm、小于或等于 1900nm、小于或等于 1800nm、小于或等于 1700nm、小于或等于 1600nm、小于或等于 1500nm、小于或等于 1400nm、小于或等于 1300nm、小于或等

于 1200nm、小于或等于 1100nm、小于或等于 1000nm、小于或等于 900nm、小于或等于 800nm、小于或等于 700nm、小于或等于 600nm、小于或等于 500nm、小于或等于 400nm、小于或等于 300nm、小于或等于 200nm 和小于或等于 100nm；其中 x 大于或等于 90。优选地，包括在所述组合物中的所述生物活性物质选自下组：杀真菌剂、杀虫剂、除草剂、种子处理剂、药用化妆品、化妆品、补充药物、天然产物、维生素、营养物、营养辅助品 (neutraceuticals)、药物活性物质、生物制剂、氨基酸、蛋白质、肽、核苷酸、核酸、添加剂、食品和食品成分以及其类似物、同系物和一级衍生物。优选地，所述生物活性物质选自下组：减肥药物、中枢神经系统刺激剂、类胡萝卜素、皮质类固醇、弹性蛋白酶抑制剂、抗真菌剂、肿瘤治疗药、止吐药、镇痛药、心脏血管剂、抗炎药，诸如 NSAID 和 COX-2 抑制剂、驱虫剂、抗心律失常药、抗生素（包括青霉素）、抗凝血剂、抗抑郁药、抗糖尿病药、抗癫痫药、抗组胺、抗高血压药、抗毒蕈碱剂、抗分枝杆菌剂、抗肿瘤剂、免疫抑制剂、抗甲状腺剂、抗病毒药、抗焦虑药、镇静剂（安眠药和神经松弛剂）、收敛剂、 α -肾上腺素能受体阻断剂、 β -肾上腺素受体阻断剂、血液制品和代用品、心脏收缩剂、对比剂、止咳药（祛痰药和粘液溶解剂）、诊断剂、诊断显像剂、利尿剂、多巴胺能药（抗帕金森病药物）、止血剂、免疫药剂、脂质调节药、肌肉松弛剂、拟副交感神经药、甲状旁腺降钙素和双膦酸盐、前列腺素类、放射性药物、性激素（包括类固醇）、抗过敏药、刺激剂和食欲抑制剂、拟交感神经药、甲状腺药剂、血管扩张药和夹氧杂蒽 (xanthene)。优选地，所述生物活性物质选自下组：吲哚美辛、双氯芬酸、甲氧萘普酸、美洛昔康、美他沙酮、环孢素 A、孕酮、塞来考昔 (celecoxib)、西洛他唑 (cilostazol)、环丙沙星 (ciprofloxacin)、2,4-二氯苯氧乙酸、蒽醌 (anthraquinone)、一水肌酸、草甘膦 (glyphosate)、氯吡嘧磺隆 (halosulfuron)、代森锰锌 (mancozeb)、甲磺隆 (metsulfuron)、沙丁胺醇 (salbutamol)、硫磺、苯磺隆 (tribenuron) 和雌二醇或它们任何的盐或衍生物。

[0057] 优选地，所述生物活性物质选自由下列各项组成的组中：减肥药物、中枢神经系统刺激剂、类胡萝卜素、皮质类固醇、弹性蛋白酶抑制剂、抗真菌剂、肿瘤治疗药、止吐药、镇痛药、心脏血管剂、抗炎药，诸如 NSAID 和 COX-2 抑制剂、驱虫剂、抗心律失常药、抗生素（包括青霉素）、抗凝血剂、抗抑郁药、抗糖尿病药、抗癫痫药。

[0058] 优选地，药用化妆品、化妆品、补充药物、天然产物、维生素、营养物和营养制品选自由下列各项组成的组：羟基乙酸、乳酸、角叉菜胶、杏、桃花心木、穿心莲 (Andrographis Paniculata)、大茴香、洋甘菊属 (Anthemis nobilis)（甘菊）、杏仁、熊果叶、酸果蔓叶、蓝莓叶、梨树叶、 β -胡萝卜素、黑接骨木、黑树莓、黑胡桃壳、黑莓、墨角藻、白及 (bletilla striata)、琉璃苣种子、杂交草莓 (boysenberry)、巴西坚果、牛蒡根、假叶树提取物 (butcher's broom extract)、炉甘石、葡萄糖酸钙、金盏草、鼠尾草酸、积雪草 (Cantella asiatica)、木炭、牡荆 (chaste tree) 果实、菊苣根提取物、壳聚糖、胆碱、菊苣 (cichorium intybus)、葡萄叶铁线莲、阿拉伯咖啡、香豆素、海茴香、姜黄素、咖啡、可可、可可粉、可可粒、可可块、可可液、可可制品、山茱萸、紫锥花属 (Echinacea)、洋蓝蓟 (echium lycopsis)、茴香、黄芪属 (astragalus)、越橘、苦橙、黑升麻、猫爪草、甘菊、贞洁果 (chasteberry)、酸果蔓、蒲公英、紫锥菊、麻黄、欧洲接骨木、柳兰、七叶树、丁香、月见草、茴香子、葫芦巴、白菊花、亚麻子、球果紫堇、大蒜、天竺葵、姜、银杏、人参、白毛茛、葡萄子、绿茶、番石榴、山楂、hayflower、榛子、蜡菊、蝴蝶亚 (hoodia)、辣根、mulber italicum、木槿、茅香、啤酒花、七叶

树、巴拉圭茶、印度醋栗、爱尔兰藓、杜松子、葛根、水飞蓟、薰衣草、柠檬香草、香菇、甘草、长叶烯、枇杷、莲子、丝瓜、羽扇豆、紫蓝莓 (marionberry)、马郁兰、绒毛绣线菊、甜黄芪根、含羞草、槲寄生、桑葚、诺丽果 (noni)、海藻、燕麦、牛至、番木瓜、欧芹、芍药根、石榴、水黄皮子、水黄皮、奎奴亚藜 (quinoa) 子、覆盆子、刺玫果、迷迭香、鼠尾草、锯棕榈、大豆、四川花椒、灰叶、榄仁树、绢毛榄仁、雷公藤、百里香、姜黄、缬草、胡桃、白茶叶、山药、金缕梅、苦艾、西洋蓍草、颉草、育亨宾树、山竹果 (mangosteen)、酢浆草 (sour sob)、枸杞、螺旋藻和榴莲皮。

[0059] 在一个优选实施方案中，本发明包括组合物，其包含所述生物活性成分以及研磨基质、研磨基质物质的混合物、碾磨助剂、碾磨助剂的混合物、促进剂和 / 或如本文所述的促进剂的混合物，以上物质的浓度和比率根据本发明的方法如本文所述。

[0060] 在第三方面中，本发明包括药物组合物，其包含由本文所述方法制备的生物活性物质，以及包括本文所述的组合物。优选地，本发明包括药物组合物，其包含所述生物活性成分以及研磨基质、研磨基质物质的混合物、碾磨助剂、碾磨助剂的混合物、促进剂和 / 或如本文所述的促进剂的混合物，以上物质的浓度和比率根据本发明的方法如本文所述。优选地，以颗粒数目计确定的平均粒度等于或小于选自下组的尺寸：10,000nm、8000nm、6000nm、5000nm、4000nm、3000nm、2000nm、1900nm、1800nm、1700nm、1600nm、1500nm、1400nm、1300nm、1200nm、1100nm、1000nm、900nm、800nm、700nm、600nm、500nm、400nm、300nm、200nm 和 100nm。优选地，所述平均粒度等于或大于 25nm。优选地，颗粒的以颗粒体积计确定的中值粒度等于或小于选自下组的尺寸：20000nm、15000nm、10000nm、7500nm、5000nm、2000nm、1900nm、1800nm、1700nm、1600nm、1500nm、1400nm、1300nm、1200nm、1100nm、1000nm、900nm、800nm、700nm、600nm、500nm、400nm、300nm、200nm 和 100nm。优选地，中值粒度等于或大于 25nm。优选地，以颗粒体积计，选自由下列各项组成的组：50%、60%、70%、80%、90%、95% 和 100% 的百分比的颗粒小于 2000nm (% < 2000nm)。优选地，以颗粒体积计，选自由下列各项组成的组：50%、60%、70%、80%、90%、95% 和 100% 的百分比的颗粒小于 1000nm (% < 1000nm)。优选地，以颗粒体积计，选自由下列各项组成的组：0%、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95% 和 100% 的百分比的颗粒小于 500nm (% < 500nm)。优选地，以颗粒体积计，选自由下列各项组成的组：0%、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95% 和 100% 的百分比的颗粒小于 300nm (% < 300nm)。优选地，以颗粒体积计，选自由下列各项组成的组：0%、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95% 和 100% 的百分比的颗粒小于 200nm (% < 200nm)。

[0061] 优选地，生物活性物质的结晶度谱选自由下列各项组成的组：至少 50% 的生物活性物质是结晶的，至少 60% 的生物活性物质是结晶的，至少 70% 的生物活性物质是结晶的，至少 75% 的生物活性物质是结晶的，至少 85% 的生物活性物质是结晶的，至少 90% 的生物活性物质是结晶的，至少 95% 的生物活性物质是结晶的，至少 98% 的生物活性物质是结晶的。优选地，生物活性物质的结晶度谱与所述物质在经如本文所述的方法处理之前的生物活性物质的结晶度谱基本相同。优选地，生物活性物质的非晶态物质含量选自由下列各项组成的组：少于 50% 的生物活性物质是非晶态的，少于 40% 的生物活性物质是非晶态的，少于 30% 的生物活性物质是非晶态的，少于 25% 的生物活性物质是非晶态的，少于 15% 的生物活性物质是非晶态的，少于 10% 的生物活性物质是非晶态的，少于 5% 的生物

活性物质是非晶态的，少于 2% 的生物活性物质是非晶态的。优选地，生物活性物质的非晶态物质含量在所述物质经如本文所述的方法处理后没有明显的增加。

[0062] 优选地，所述生物活性物质选自由下列各项组成的组：杀真菌剂、杀虫剂、除草剂、种子处理剂、药用化妆品、化妆品、补充药物、天然产物、维生素、营养物、营养辅助品 (nutraceuticals)、药物活性物质、生物制剂、氨基酸、蛋白质、肽、核苷酸、核酸、添加剂、食品和食品成分及其类似物、同系物和一级衍生物。优选地，当所述生物活性物质是天然存在的物质或天然存在物质的衍生物，诸如但不仅限于，种子、可可和可可固体、咖啡、草药、香料、其他植物材料、矿物质、动物产品、壳和其他骨骼材料时，颗粒具有基于颗粒体积确定的平均粒度，所述平均粒度等于或小于选自由 10,000nm、8000nm、6000nm、5000nm、4000nm 和 3000nm 组成的组的尺寸。优选地，所述生物活性物质选自由下列各项组成的组：减肥药物、中枢神经系统刺激剂、类胡萝卜素、皮质类固醇、弹性蛋白酶抑制剂、抗真菌剂、肿瘤治疗药、止吐药、镇痛药、心脏血管剂、抗炎药，诸如 NSAID 和 COX-2 抑制剂、驱虫剂、抗心律失常药、抗生素（包括青霉素）、抗凝血剂、抗抑郁药、抗糖尿病药、抗癫痫药、抗组胺、抗高血压药、抗毒蕈碱剂、抗分枝杆菌剂、抗肿瘤剂、免疫抑制剂、抗甲状腺剂、抗病毒药、抗焦虑药、镇静剂（安眠药和神经松弛剂）、收敛剂、 α -肾上腺素受体阻断剂、 β -肾上腺素受体阻断剂、血液制品和代用品、心脏收缩剂、对比剂、止咳药（祛痰药和粘液溶解剂）、诊断剂、诊断显像剂、利尿剂、多巴胺能药（抗帕金森病药物）、止血剂、免疫药剂、脂质调节药、肌肉松弛剂、拟副交感神经药、甲状旁腺降钙素和双膦酸盐、前列腺素类、放射性药物、性激素（包括类固醇）、抗过敏药、刺激剂和食欲抑制剂、拟交感神经药、甲状腺药剂、血管扩张药和夹氧杂蒽。优选地，所述生物活性物质选自由下列各项组成的组：吲哚美辛、双氯芬酸、甲氧萘普酸、美洛昔康、美他沙酮、环孢素 A、孕酮、塞来考昔、西洛他唑、环丙沙星、2,4-二氯苯氧乙酸、葱醍、一水肌酸、草甘膦、氯吡嘧磺隆 (halusulfuron)、代森锰锌、甲磺隆 (metsulfuron)、沙丁胺醇、硫磺、苯磺隆 (tribenuran) 和雌二醇或它们任何的盐或衍生物。

[0063] 在第四方面中，本发明包括治疗需要这种治疗的人的方法，所述方法包括以下步骤：将有效量的本文所述的药物组合物施用于人。

[0064] 在第五方面中，本发明包括本文所述药物组合物在制造用于治疗需要这种治疗的人的药物中的用途。

[0065] 在第六方面中，本发明包括用于制造本文所述的药物组合物的方法，其包括以下步骤：将治疗有效量的由本文所述方法制备的生物活性物质或本文所述的组合物，与药用载体结合在一起从而制备药用剂型。

[0066] 在第七方面中，本发明包括用于制造兽医产品的方法，其包括以下步骤：将治疗有效量的由本文所述方法制备的生物活性物质或本文所述的组合物，与可接受的赋形剂结合在一起从而制备对于兽医用途可接受的剂型。

[0067] 在第八方面中，本发明包括用于制造农用制品的方法，其包括以下步骤：结合有效量的由本文所述方法制备的生物活性物质或本文所述的组合物。优选地将所述农用制品与可接受的赋形剂结合以制备制剂，诸如但不限于，水分散颗粒剂、可湿性颗粒剂、干燥可流动颗粒剂或用于制备在农业应用中使用的溶液的可溶颗粒剂。优选地，所述产品选自由下列各项组成的组：除草剂、杀虫剂、种子处理剂、除草剂安全剂、植物生长调节剂和杀真菌

剂。本发明的方法可以用于增加所述生物活性物质颗粒在水中或其他溶剂中的溶出度，其导致更好、更快或更完全的制备和混合。这将导致更一致的产品性能诸如更好的杂草、疾病和害虫控制以及其他实用的好处诸如更快的机器、罐和喷洒机清洁、更少的冲洗 (rinsate) 以及减少对环境的影响。在另一方面，本发明包括制备具有高表面积的活性物质颗粒的粉末的方法。这种粉末将在诸如种子处理领域提供更好的表现，其中将干粉作为杀真菌剂、除草剂安全剂、植物生长调节剂和其他处理应用于种子。更高的表面积将提供所用活性物质的单位质量上的更高活性。在另一个优选方面，当添加水或其他溶剂时，将由本发明方法处理的活性物质诸如杀虫剂、杀真菌剂和种子处理剂配制以制备成所述活性物质的混悬液。因为这些混悬液将具有很小尺寸和高的表面积的颗粒所以它们将至少拥有三种高度期望的特性。第一个是：具有高表面积的小颗粒将更好地粘附在表面诸如施用所述混悬液的树叶和其他叶子。这将导致更好的耐雨淋牢度和更长期的活性。第二方面是：具有更高表面积的小颗粒提供优越的每单位质量的所用活性物质的覆盖。例如，如果叶片上需要 100 个颗粒并且如果所述颗粒的直径通过本发明的方法减小到之前直径的三分之一，则可以将所述剂量减小到之前剂量的大约 11%，其导致更低的成本、收获作物上更少的残留和对环境影响的减轻。在另一个实施方案中，更小的颗粒将提供更好的生物利用度。对于很多具有低溶解度的活性物质，诸如杀真菌剂和杀虫剂，粘附到植物物质上的所述颗粒在数日和数周内缓慢溶解从而提供持续的对疾病和害虫的防御。由于本发明的方法能够在很多环境中提供更好的生物利用度，所以将需要使用的活性物质的量减少将是可能的。同第二方面一样，这样的结果将降低成本、使残留最小化并减轻对环境的影响。在本发明高度优选的方面，所述碾磨方法制备的所述粉末将由诸如湿法制粒或干法制粒的方法处理，其使所述粉末自由流动并且具有低的含尘量从而易于一次性分散在水或其他溶剂中。

[0068] 优选地所述生物活性物质是除草剂、杀虫剂、种子处理剂、除草剂安全剂、植物生长调节剂或杀真菌剂，其选自由下列各项组成的组：2-苯基苯酚、8-羟基喹啉硫酸盐、活化酯 (acibenzolar)、烯丙醇、腈嘧菌酯 (azoxystrobin)、碱性苯菌灵 (basic benomyl)、苯扎氯铵 (benzalkoniumchloride)、联苯、杀稻瘟菌素-S (blasticidin-S)、波尔多混合物 (Bordeaux mixture)、烟酰胺 (Boscalid)、伯更狄混合液 (Burgundy mixture)、丁胺、Cadendazim、多硫化钙、克菌丹 (Captan)、氨基甲酸酯 (carbamate) 杀真菌剂、多菌灵 (carbendazim)、香芹酮 (carvone)、氯化苦 (chloropicrin)、百菌清 (chlorothalonil)、环匹罗司 (ciclopirox)、克霉唑 (clotrimazole)、康唑 (conazole) 杀真菌剂、氢氧化铜、氯氧化铜、硫酸铜、碳酸铜 (II)、硫酸铜 (II)、甲酚、嘧菌环胺 (cyprodinil)、氧化亚铜、环己酰亚胺、霜脲氰 (Cymoxanil)、DBCP、脱氢乙酸、二甲酰亚胺 (dicarboximide) 杀真菌剂、苯醚甲环唑 (difenoconazole)、烯酰吗啉 (dimethomorph)、二苯胺、戒酒硫 (disulfiram)、促长啉 (ethoxyquin)、恶唑菌酮 (famoxadone)、咪唑菌酮 (fenamidone)、咯菌腈 (Fludioxonil)、甲醛、乙磷 (fosetyl)、三乙磷酸铝 (fosetyl-aluminium)、糠醛 (furfura)、灰黄霉素 (griseofulvin)、六氯苯、六氯丁二烯、六氯酚、己唑醇 (hexaconazole)、抑霉唑 (imazalil)、吡虫啉 (imidacloprid)、碘代甲烷、异菌脲 (Iprodione)、石硫合剂、代森锰锌、氯化汞、氧化汞、氯化亚汞、甲霜灵 (Metalaxyl)、威百亩 (metam)、甲基溴、异硫氰酸甲酯 (methyl isothiocyanate)、代森联杀真菌剂 (metiram)、游霉素 (natamycin)、制霉菌素 (nystatin)、有机锡 (organotin) 杀真菌剂、灭螨猛

(oxythioquinox)、纹枯脲 (pencycuron)、五氯苯酚、乙酸苯汞、硫氰酸钾、腐霉利 (procymidone)、丙环唑 (propiconazole)、甲代森锌 (propineb)、唑菌胺酯 (pyraclostrobin)、吡唑杀真菌剂、吡啶杀真菌剂、二甲嘧菌胺 (pyrimethanil)、嘧啶杀真菌剂、吡咯杀真菌剂、喹啉杀真菌剂、酮杀真菌剂、叠氮化钠、链霉素、硫磺、戊唑醇 (tebuconazole)、涕必灵 (thiabendazole)、硫柳汞 (thiomersal)、托萘酯 (tolnaftate)、对甲抑菌灵 (tolylfluanid)、triadimersol、氧化三丁基锡、布洛芬 (Trifloxystrobin)、杀铃脲 (triflumuron)、十一碳烯酸、尿素杀真菌剂、伐菌唑灵 (vinclozolin)、福美锌 (Ziram)、3-二氢-3-甲基-1,3-噻唑-2-亚基-二甲苯胺、4-D 酯、4-DB 酯、4-甲基对硫磷 (4-parathion methyl)、啶虫脒 (Acetamiprid)、苯草醚 (aclonifen)、氟丙菊酯 (acrinathrin)、草不绿 (alachlor)、丙烯菊酯 (allethrin)、顺式氯氰菊酯 (alpha-cypermethrin)、磷化铝、阿米曲拉 (amitraz)、莎稗灵 (anilophos)、阿扎康唑 (azaconazole)、乙基谷硫磷 (azinphos-ethyl)、谷硫磷 (azinphos-methyl)、苯霜灵 (benalaxy1)、氟草胺 (benfluralin)、丙硫克百威 (benfuracarb)、呋草黄 (benfuresate)、地散磷 (bensulide)、苯螨特 (benzoximate)、新燕灵 (benzoylprop-ethyl)、氟氯氰菊酯 (betacyfluthrin)、高效氯氰菊酯 (beta-cypermethrin)、甲羧除草醚 (bifenox)、联苯菊酯 (bifenthrin)、乐杀螨 (binapacryl)、生物烯丙菊酯 (bioallethrin)、生物烯丙菊酯 S、灭虫菊 (bioresmethrin)、双苯唑菌 (biteranol)、溴鼠灵 (Brodifacoum)、溴硫磷 (bromophos)、溴螨酯 (bromopropylate)、溴苯腈 (bromoxynil)、溴苯腈酯 (bromoxynil esters)、磺嘧菌灵 (bupirimate)、稻虱净 (buprofezin)、丁酮威 (butocarboxim)、去草胺 (butachlor)、丁胺磷 (butamifos)、丁酮砜威 (butoxycarboxim)、地禾安 (butralin)、苏达灭除草剂 (butylate)、硫酸钙、精高效氯氟氰菊酯 (cambda-cyhalothrin)、长杀草 (carbetamide)、萎锈灵 (carboxin)、杀虫脒 (chlordimeform)、毒虫畏 (chlorfenvinphos)、定虫隆 (chlorflurazuron)、氯甲磷 (chlormephos)、除草醚 (chlornitrofen)、杀螨酯 (chlorobenzilate)、chlorophoxim、丙酯杀螨醇 (chloropropylate)、氯普芬 (chlorpropham)、毒死蜱 (Chlorpyrifos)、甲基毒死蜱 (chlorpyrifos-methyl)、环庚草醚 (cinmethylin)、烯草酮 (clethodim)、异恶草松 (clomazone)、二氯吡啶酸酯 (clopyralid esters)、CMPP 酯、杀螟腈 (cyanophos)、草灭特 (cycloate)、乙氰菊酯 (cycloprothrin)、噻草酮 (cycloxydim)、氟氯氰菊酯 (cyfluthrin)、氯氟氰菊酯 (cyhalothrin)、氯氰菊酯 (cypermethrin)、苯醚氰菊酯 (cyphenothrin)、环菌唑 (cyproconazole)、溴氰菊酯 (deltamethrin)、甲基内吸磷 (demeton-S-methyl)、甜菜安 (desmedipham)、2,4-滴丙酸酯 (dichlorprop esters)、敌敌畏 (dichlorvos)、禾草灵 (diclofop-methyl)、甲草胺 (diethylatyl)、三氯杀螨醇 (dicofol)、苯醚甲环唑 (difenoconazole)、二甲草胺 (dimethachlor)、烯酰吗啉 (dimethomoph)、烯唑醇 (diniconazole)、氨氟灵 (dinitramine)、消螨通 (dinobuton)、蔬果磷 (dioxabenzafos)、二氧化威 (dioxacarb)、乙拌磷 (disulfoton)、灭菌灵 (ditalimfos)、吗菌灵 (dodemorph)、多果定 (dodine)、克瘟散 (edifenphos)、甲胺基阿维菌素 (emamectin)、右旋烯炔菊酯 (empenthrin)、硫丹 (endosulfan)、EPN、乙硫苯威 (ethiofencarb)、氟环唑 (epoxyconazole)、氟戊菊酯 (esfenvalerate)、丁氟消草 (ethalfluralin)、乙氧呋草黄 (ethofumesate)、灭线磷 (ethoprophos)、乙氧基乙基

(ethoxyethyl)、醚菊酯 (etofenprox)、土菌灵 (etridiazole)、乙嘧硫磷 (etrimphos)、噁唑菌酮 (Famoxadone)、苯线磷 (fenamiphos)、氯苯嘧啶醇 (fenarimol)、喹螨醚 (fenazaquin)、杀螟硫磷 (fenitrothion)、仲丁威 (fenobucarb)、噁唑禾草灵 (fenoxapropethyl)、苯氧威 (fenoxy carb)、甲氰菊酯 (fenpropothrin)、苯锈啶 (fenpropidin)、丁苯吗啉 (fenpropimorph)、fenthiocarb、倍硫磷 (fenthion)、氰戊菊酯 (fenvalerate)、吡氟禾草灵 (fluazifop)、精吡氟禾草灵 (fluazifop-P)、氯乙氟灵 (fluchloralin)、氟氰戊菊酯 (flucythrinate)、flufenoxim、氟虫脲 (flufenoxuron)、氟节胺 (flumetralin)、三氟消草醚 (fluorodifen)、乙羧氟草醚 (fluoroglycofen ethyl)、氯氟吡氧乙酸酯 (fluoroxypyre esters)、抑草丁 (flurecol butyl)、flurochloralain、氟硅唑 (flusilazole)、安硫磷 (formothion)、γ-HCH、吡氟氯禾灵 (haloxyfop)、氟吡甲禾灵 (haloxyfop-methyl)、氟铃脲 (hexaflumuron)、烯虫乙酯 (hydroprene)、亚胺唑 (imibenconazole)、茚虫威 (indoxacarb)、碘苯腈酯 (ioxynil esters)、异柳磷 (isofenphos)、异丙威 (isoprocarb)、异丙乐灵 (isopropalin)、噁唑磷 (isoxathion)、马拉硫磷 (malathion)、代森锰 (maneb)、MCPA 酯、精 2-甲 4-氯丙酸酯 (mecoprop-P esters)、地胺磷 (mephospholan)、四聚乙醛 (Metaldehyde)、杀扑磷 (methidathion)、灭多威 (Methomyl)、烯虫酯 (methoprene)、甲氧滴滴涕 (methoxychlor)、异丙甲草胺 (metolachlor)、速灭磷 (mevinphos)、庚酰草胺 (monalide)、腈菌唑 (myclobutanil)、N-2、敌草胺 (napropamide)、除草醚 (nitrofen)、氟苯嘧啶醇 (nuarimol)、噁草酮 (oxadiazon)、氧化莠锈灵 (oxycarboxin)、乙氧氟草醚 (oxyfluorfen)、戊菌唑 (penconazole)、二甲戊灵 (pendimethalin)、氯菊酯 (permethrin)、棉胺宁 (phenisopham)、甜菜宁 (phenmedipham)、苯醚菊酯 (phenoxythrin)、稻丰散 (phenthoate)、伏杀硫磷 (phosalone)、硫环磷 (phosfolan)、亚胺硫磷 (phosmet)、氨氯吡啶酸酯 (picloram esters)、抗蚜威 (pirimicarb)、嘧啶磷 (pirimiphos-ethyl)、甲基嘧啶磷 (pirimiphos-methyl)、丙草胺 (pretilachlor)、咪鲜胺 (prochloraz)、丙溴磷 (profenofos)、环丙氟灵 (profluralin)、锰杀威 (promecarb)、毒草胺 (propachlor)、敌稗 (propanil)、丙虫磷 (propaphos)、喔草酸 (propaquizafo)、炔螨特 (propargite)、胺丙畏 (propetamphos)、吡蚜酮 (pyetrozine)、吡唑硫磷 (pyrachlofos)、哒草特 (pyridate)、啶斑肟 (pyrifenoxy)、喹硫磷 (quinalphos)、精喹禾灵 (quizalofop-P)、苄呋菊酯 (resmethrin)、Spinetoram J、Spinetoram L、多杀霉素 A (Spinosad A)、多杀霉素 B (Spinosad B)、氟胺氰菊酯 (tau-fluvalinate)、戊唑醇 (tebuconazole)、虫酰肼 (Tebufenozide)、七氟菊酯 (tefluthrin)、双硫磷 (temephos)、特丁硫磷 (terbufos)、杀虫畏 (tetrachlorinphos)、四氟醚唑 (tetraconazole)、三氯杀螨砜 (tetradifon)、右旋胺菊酯 (tetramethrin)、噻虫嗪 (Thiamethoxam)、甲基立枯磷 (tolclofos-methyl)、四溴菊酯 (tralomethrin)、三唑酮 (triadimefon)、三唑醇 (triadimenol)、三唑磷 (triazophos)、三氯吡氧乙酸酯 (triclopyr esters)、十三吗啉 (tridemorph)、灭草环 (tridiphane)、氟菌唑 (triflumizole)、氟乐灵 (trifluralin)、灭杀威 (xylylcarb)、3-二氢-3-甲基-1,3-噁唑-2-亚基-二甲苯胺、4-D 酯、4-DB 酯、4-甲基对硫磷、啶虫脒 (Acetamiprid)、乙草胺 (acetochlor)、苯草醚 (aclonifen)、氟丙菊酯 (acrinathrin)、甲草胺 (alachlor)、丙烯菊酯 (allethrin)、顺式氯氰菊酯 (alpha-cypermethrin)、磷化铝、阿米曲拉 (amitraz)、莎稗灵 (anilophos)、阿扎康唑

(azaconazole)、乙基谷硫磷 (azinphos-ethyl)、谷硫磷 (azinphos-methyl)、苯霜灵 (benalaxy1)、氟草胺 (benfluralin)、丙硫克百威 (benfuracarb)、吠草黄 (benfuresate)、地散磷 (bensulide)、苯螨特 (benzoximate)、新燕灵 (benzoylprop-ethyl)、氟氯氰菊酯 (betacyfluthrin)、高效氯氰菊酯 (beta-cypermethrin)、甲羧除草醚 (bifenox)、联苯菊酯 (bifenthrin)、乐杀螨 (binapacryl)、生物烯丙菊酯 (bioallethrin)、生物烯丙菊酯 S、灭虫菊 (bioresmethrin)、双苯唑菌 (biteranol)、溴鼠灵 (Brodifacoum)、溴硫磷 (bromophos)、溴螨酯 (bromopropylate)、溴苯腈 (bromoxynil)、溴苯腈酯 (bromoxynil esters)、碘嘧菌灵 (bupirimate)、稻虱净 (buprofezin)、丁酮威 (butocarboxim)、去草胺 (butachlor)、丁胺磷 (butamifos)、丁酮砜威 (butoxycarboxin)、地禾安 (butralin)、苏达灭除草剂 (butylate)、硫酸钙、精高效氯氟氰菊酯 (cambda-cyhalothrin)、长杀草 (carbetamide)、萎锈灵 (carboxin)、杀虫脒 (chlordimeform)、毒虫畏 (chlorfenvinphos)、定虫隆 (chlorflurazuron)、氯甲磷 (chlormephos)、除草醚 (chlornitrofen)、杀螨酯 (chlorobenzilate)、chlorophoxim、丙酯杀螨醇 (chloropropylate)、氯普芬 (chlorpropham)、毒死蜱 (Chlorpyrifos)、甲基毒死蜱 (chlorpyrifos-methyl)、环庚草醚 (cinmethylin)、烯草酮 (clethodim)、异恶草松 (clomazone)、二氯吡啶酸酯 (clopyralid esters)、CMPP 酯、杀螟腈 (cyanophos)、草灭特 (cycloate)、乙氰菊酯 (cycloprothrin)、噻草酮 (cycloxydim)、氟氯氰菊酯 (cyfluthrin)、氯氟氰菊酯 (cyhalothrin)、氯氰菊酯 (cypermethrin)、苯醚氰菊酯 (cyphenothrin)、环菌唑 (cyproconazole)、溴氰菊酯 (deltamethrin)、甲基内吸磷 (demeton-S-methyl)、甜菜安 (desmedipham)、2,4-滴丙酸酯 (dichlorprop esters)、敌敌畏 (dichlorvos)、禾草灵 (diclofop-methyl)、甲草胺 (diethylt1)、三氯杀螨醇 (dicofol)、二甲草胺 (dimethachlor)、烯酰吗啉 (dimethomoph)、烯唑醇 (diniconazole)、氨氟灵 (dinitramine)、消螨通 (dinobuton)、蔬果磷 (dioxabenzafos)、二氧化威 (dioxacarb)、乙拌磷 (disulfoton)、灭菌灵 (ditalimfos)、吗菌灵 (dodemorph)、多果定 (dodine)、克瘟散 (edifenphos)、甲胺基阿维菌素 (emamectin)、右旋烯炔菊酯 (empenthrin)、硫丹 (endosulfan)、EPN、乙硫苯威 (ethiofencarb)、氟环唑 (epoxyconazole)、氟戊菊酯 (esfenvalerate)、丁氟消草 (ethalfluralin)、乙氧吠草黄 (ethofumesate)、灭线磷 (ethoprophos)、乙氧基乙基 (ethoxyethyl)、乙氧喹啉 (ethoxyquin)、醚菊酯 (etofenprox)、土菌灵 (etridiazole)、乙嘧硫磷 (etrimphos)、苯线磷 (fenamiphos)、氯苯嘧啶醇 (fenarimol)、喹螨醚 (fenazaquin)、杀螟硫磷 (fenitrothion)、仲丁威 (fenobucarb)、噁唑禾草灵 (fenoxapropethyl)、苯氧威 (fenoxycarb)、甲氰菊酯 (fenpropathrin)、苯锈啶 (fenpropidin)、丁苯吗啉 (fenpropimorph)、fenthiocarb、倍硫磷 (fenthion)、氟戊菊酯 (fenvalerate)、吡氟禾草灵 (fluazifop)、精吡氟禾草灵 (fluazifop-P)、氯乙氟灵 (fluchloralin)、氟氰戊菊酯 (flucythrinate)、flufenoxim、氟虫脲 (flufenoxuron)、氟节胺 (flumetralin)、三氟消草醚 (fluorodifen)、乙羧氟草醚 (fluoroglycofen ethyl)、氯氟吡氧乙酸酯 (fluoroxypyramids)、抑草丁 (flurecol butyl)、flurochloralin、氟硅唑 (flusilazole)、安硫磷 (formothion)、γ-HCH、吡氟氯禾灵 (haloxyfop)、氟吡甲禾灵 (haloxyfop-methyl)、氟铃脲 (hexaflumuron)、烯虫乙酯 (hydroprene)、亚胺唑 (imibenconazole)、茚虫威

(indoxacarb)、碘苯腈酯 (ioxynil esters)、异柳磷 (isofenphos)、异丙威 (isoprocarb)、异丙乐灵 (isopropalin)、噁唑磷 (isoxathion)、马拉硫磷 (malathion)、代森锰 (maneb)、MCPA 酯、精 2- 甲 4- 氯丙酸 (mecoprop-P esters)、地胺磷 (mephospholan)、四聚乙醛 (Metaldehyde)、杀扑磷 (methidathion)、灭多威 (Methomyl)、烯虫酯 (methoprene)、甲氧滴滴涕 (methoxychlor)、速灭磷 (mevinphos)、庚酰草胺 (monalide)、腈菌唑 (myclobutanil)、腈菌唑 (myclobutanil)、N-2、敌草胺 (napropamide)、除草醚 (nitrofen)、氟苯嘧啶醇 (nuarimol)、噁草酮 (oxadiazon)、氧化莠锈灵 (oxycarboxin)、乙氧氟草醚 (oxyfluorfen)、戊菌唑 (penconazole)、氯菊酯 (permethrin)、棉胺宁 (phenisopham)、甜菜宁 (phenmedipham)、苯醚菊酯 (phenoxyfen)、稻丰散 (phenthionate)、伏杀硫磷 (phosalone)、硫环磷 (phosfolan)、亚胺硫磷 (phosmet)、氨氯吡啶酸酯 (picloram esters)、抗蚜威 (pirimicarb)、嘧啶磷 (pirimiphos-ethyl)、甲基嘧啶磷 (pirimiphos-methyl)、丙草胺 (pretilachlor)、咪鲜胺 (prochloraz)、丙溴磷 (profenofos)、环丙氟灵 (profluralin)、锰杀威 (promecarb)、毒草胺 (propachlor)、敌稗 (propanil)、丙虫磷 (propaphos)、喔草酸 (propaquizafo)、炔螨特 (propargite)、胺丙畏 (propetamphos)、吡蚜酮 (pyetrozine)、哒草特 (pyridate)、啶斑肟 (pyrifenox)、喹硫磷 (quinalphos)、精喹禾灵 (quizalofop-P)、苄呋菊酯 (resmethrin)、Spinetoram J、Spinetoram L、多杀霉素 A (Spinosad A)、多杀霉素 B (Spinosad B)、氟胺氰菊酯 (tau-fluvalinate)、虫酰肼 (Tebufenozide)、七氟菊酯 (tefluthrin)、双硫磷 (temephos)、特丁硫磷 (terbufos)、杀虫畏 (tetrachlorinphos)、四氟醚唑 (tetraconazole)、三氯杀螨砜 (tetradifon)、右旋胺菊酯 (tetramethrin)、噻虫嗪 (Thiamethoxam)、甲基立枯磷 (tolclofos-methyl)、四溴菊酯 (tralomethrin)、三唑醇 (triadimenol)、三唑磷 (triazophos)、三氯吡氧乙酸酯 (triclopyr esters)、十三吗啉 (tridemorph)、灭草环 (tridiphane)、氟菌唑 (triflumizole)、氟乐灵 (trifluralin)、灭杀威 (xylylcarb) 和任何它们的组合。

[0069] 在第九方面,本发明包括用于制造药物制剂的方法,其包括以下步骤:将有效量的由本文所述方法制备的生物活性物质与可接受的赋形剂结合在一起从而制备可以将治疗有效量的活性物质递送到肺部或鼻部区域的制剂。这种制剂可以是(但不限于)用于口腔吸入到肺的干粉制剂或用于鼻部吸入的制剂。优选地,用于制造这种制剂的方法使用:乳糖、甘露醇、蔗糖、山梨醇、木糖醇或作为共研磨基质的其他糖类或多元醇,以及表面活性剂诸如(但不限于):卵磷脂,DPPC(二棕榈酰磷脂酰胆碱),PG(磷脂酰甘油),二棕榈酰磷脂酰乙醇胺(DPPE),二棕榈酰磷脂酰肌醇(DPPI)或其他磷脂。由本文公开的发明制备的物质的粒度导致所述物质容易被气雾化并适合于向需要其的受试者递送的方法,包括肺部和鼻部递送法。

[0070] 在第十方面,本发明包括制造用于工业用途的组合物的方法,所述组合物诸如但不限于涂料、聚合物或其他功能性涂层,所述方法包括以下步骤:将有效量的由本文所述方法制备的所述活性物质与可接受的赋形剂结合以制备组合物,所述组合物能将活性物质颗粒诸如固体形式的杀真菌剂递送到涂层上以抵抗生物病原体的攻击,所述病原体诸如但不限于真菌或藻类。因为小的颗粒相比常规尺寸的颗粒提供更大的每单位质量活性剂的表面覆盖,所以在所述组合物中需要更少的活性物质。由本发明制备的颗粒还将提供美学上

(ascetic) 的优势,因为可以在所述涂层中不出现颗粒物质的情况下将它们混合入涂布配方中。优选地制造这种组合物的方法将二氧化钛、二氧化硅、氯化钠或其他无机盐与合适的表面活性剂或聚合物一起使用。优选地所述活性物质是从上述除草剂、杀虫剂、种子处理剂、除草剂安全剂、植物生长调节剂和杀真菌剂中选出的杀真菌剂。

[0071] 在第十一方面,本发明包括用于制造在放射学检查中使用的放射性对比剂的方法。这种试剂的普通实例将是硫酸钡,其通常用于胃肠道检查。诸如硫酸钡的试剂在水中基本不溶并且作为散布在检查区域内的分散颗粒发挥功能。归因于由粒度减小造成的表面积的增大,如由本文所述方法制备的用作放射性对比剂的活性物质的制剂与其他可接受赋形剂一起可以用于提供增强的灵敏度和更低的毒性。增加的表面积将提供对待测组织的更大的覆盖从而提供更好的对比。如果所述试剂具有毒副作用,那么与常规制剂相比,每单位质量的更大对比将允许使用更少的对比剂。使用本文所述方法制备这种制剂的另一个优势是能够将所述对比剂作为干制剂施用,因此排除了饮用液体制剂的令人不快的方面。

[0072] 在第十二方面,本发明包括用于制造作为食品使用的组合物的方法,其中除所述活性物质更快的溶解外小颗粒的制备还具有其他功能性优势。一个实例将是所述活性剂是可可或源自可可的固体。当可可在巧克力的制造中进行处理时,必须将粒度减小到尺寸阈值以下以使巧克力在品尝时具有顺滑的口感。同样地,据认为更好的香味来自小的可可颗粒。已知优质的巧克力具有小的粒度分布。通过将合适量的所述活性物质,诸如由本文所述方法制备的可可、可可粉、可可粒、可可块或可可液与其他食品成分结合,食品诸如巧克力能够进行制备。这既可以用于提高已有食品诸如巧克力又可以用于为食品制造的某些方面提供更有效且成本更低的方法。本发明的另一个方面是通过将合适量的所述活性物质,诸如由本文所述方法制备的可可、可可粉、可可粒、可可块、可可液或咖啡与其他食品成分结合来制备用于饮用的食品。使用本发明制备的具有非常小颗粒的物质可以直接在饮品中使用而不会由于大的粒度而在产品中留下残渣。这个的实例是饮用可可或饮用巧克力,其中可可物质可以与基质一起碾磨,所述基质诸如但不限于糖、葡萄糖或乳糖。除更好的香味释放外,这种产品可以直接使用天然产品而常规食品只能使用水溶性提取物。这个的清楚实例是咖啡制品。速溶咖啡提供所述产品的方便形式但它是通过从咖啡豆中提取芳香物质然后将其加工为可溶粉末中而制得的。在这样做的过程中,咖啡的一些复合香味有所损失。比较起来,由磨碎的咖啡豆制成的咖啡提供增强的香味丰富的饮品,但是其需要更多的制备工作而且常常使用昂贵的设备。一些风格的咖啡直接在杯中使用磨碎的咖啡豆但是此方法在杯子的底部留下粘稠的淤渣。由本文所述方法制备的物质将克服现有技术的这些限制。通过从咖啡豆中制得所述组合物,可以得到完整的香味,而且由本发明产生的小的粒度制备这样的饮品,其中颗粒悬浮在液体中而不会形成粘稠的淤渣。本发明进一步的优势在于所制成的物质是干粉剂,其之后可以便于包装或进一步处理以提供适于销售的产品。本发明进一步的优势在于将天然产物诸如咖啡装入所述载体基质并因此与单独碾磨的天然产物相比具有优秀的粉末加工性能。物质诸如咖啡可以在高能磨机中碾磨以产生小尺寸的颗粒但是所述物质具有粘性而难以处理。其他技术,诸如湿磨,在进一步处理时成本将更高,如将需要喷雾干燥以制备粉剂。在此方面用于碾磨的优选基质包括但不限于乳糖、蔗糖、果糖、甘露醇、葡萄糖、木糖醇、奶粉、其他乳固体和卵磷脂。在一个实施方案中,本发明的颗粒的尺寸等于或小于 20,000nm。在一个实施方案中,本发明的颗粒的尺寸等于或小于

10,000nm。

[0073] 尽管本发明的方法在难溶于水的生物活性物质的制备中具有特殊的用途,但是本发明的范围不限于此。例如,本发明的方法能够制备高度水溶性生物活性物质。这些物质通过例如更快的治疗作用或更低的剂量,显示出相对于常规物质的优势。相反,使用水(或其他同等极性的溶剂)的湿磨技术不能应用于这些物质,因为所述颗粒相当多地溶解在所述溶剂中。

[0074] 从接下来的描述中,对于本领域技术人员,本发明的其他方面和优势将变得明显。

[0075] 附图简述

[0076] 图 1A. 以 25% 或更高的体积百分比碾磨的物质的粉末装料组成和粒度分布,实施例 A 至 S。

[0077] 图 1B. 以 25% 或更高的体积百分比碾磨的物质的粉末装料组成和粒度分布,实施例 T 至 AL。

[0078] 图 1C. 以 25% 或更高的体积百分比碾磨的物质的粉末装料组成和粒度分布,实施例 AM 至 AQ。

[0079] 图 2A. 在 1/2 加仑 1S 磨碎机中碾磨的甲氧萘普酸的粉末装料组成和粒度分布,实施例 A 至 M。

[0080] 图 3A. 在 SPEX 磨机中碾磨的甲氧萘普酸的粉末装料组成和粒度分布,以及过滤后的粒度分布,实施例 A 至 L。

[0081] 发明详述

[0082] 概要

[0083] 本领域技术人员将理解本文所述的发明容许不同于具体描述的那些的变化和修改。应当理解本发明包括所有这样的变化和修改。本发明还包括说明书中独立地或共同地提及或指出的所有步骤,特征,组合物和物质以及所述步骤或特征的任意和全部组合或任何两个或多个。

[0084] 本发明不限于本文所述的具体实施方案的范围,所述具体实施方案仅意在是例证性的。功能上等效的产品、组合物和方法显然地包含在本文所描述的本发明的范围内。

[0085] 本文所述的发明可以包括一个或多个数值范围(例如尺寸,浓度等)。将数值范围理解为包括所述范围内的全部值,包括限定所述范围的值,和临近所述范围且产生与限定所述范围边界的值紧邻的值相同或基本上相同结果的值。

[0086] 本文中引用的全部出版物(包括专利,专利申请,期刊论文,实验室手册,书籍,或其它文件)的全部内容通过引用结合于此。包含并不等同于承认任一篇引文构成现有技术或是本发明相关领域中的工作人员的公知常识的一部分。

[0087] 贯穿本说明书,除非文中另外要求,术语“包含 (comprise)”或变体,诸如“包括或包含 (comprises)”或“包括或包含 (comprising)”将理解为暗示包含所述的整数,或整数的组,但是不排除任何其它的整数或整数组。还应当注意,在此公开内容中,并且尤其是在权利要求和 / 或段落中,术语诸如“包含 (comprises)”,“包含 (comprised)”,“包含 (comprising)”等可以具有属于它在美国专利法中的含义;例如,它们可以指的是“包括 (includes)”,“包括 (included)”,“包括 (including)”,等。

[0088] 关于治疗方法并且特别是药物剂量,本文所用的“治疗有效量”应当指的是在显著

数量的需要这样治疗的受试者中施用所述药物从而提供特定的药理学反应的那些剂量。应当强调，在特定情况下施用于特定受试者的“治疗有效量”在治疗本文所述的疾病中并不总是有效的，即使这样的剂量被本领域技术人员认为是“治疗有效量”。要进一步理解，在特定的情况下，将药物剂量以口服剂量来测量，或关于如在血液中测量的药物水平。

[0089] 将术语“抑制”定义为包括其公认的含义，其包括阻止，预防，限制，和降低，停止，或逆转进展或严重性，以及对所产生的症状的这种作用。因而本发明包括医学治疗性的和预防性的施用，视情况而定。

[0090] 将术语“生物活性物质”定义为生物活性化合物或包含生物活性化合物的物质。在此定义中，化合物通常是指不同的化学实体其中可以用一个或多个化学式来描述所述物质。这样的化合物通常但没有必要地在文献中通过唯一的分类系统诸如 CAS 号来识别。一些化合物可以具有更复杂并且具有混合的化学结构。对于这样的化合物，它们可能只具有经验结构式或可被定性地识别。化合物通常是纯的物质，尽管预期会有多达 10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90% 的所述物质可能是其他杂质等。生物活性化合物的实例有（但不限于）杀真菌剂、杀虫剂、除草剂、种子处理剂、药用化妆品、化妆品、补充药物、天然产物、维生素、营养物、营养辅助品（neutraceuticals）、药物活性物质、生物制剂、氨基酸、蛋白质、肽、核苷酸、核酸、添加剂、食品和食品成分以及其类似物、同系物和一级衍生物。包含生物活性化合物的物质是具有作为其组分之一的生物活性化合物的任何物质。包含生物活性化合物的物质的实例有（但不限于）药物制剂和产品、化妆品制剂和产品、工业制剂和产品、农用制剂和产品、食物、种子、可可和固体可可、咖啡、草药、香料、其他植物物质、矿物质、畜产品、壳和其它骨骼物质。

[0091] 术语“生物活性物质”、“活性物质”、“活性物质”中的任何一个与生物活性物质具有相同的含义。

[0092] 将术语“研磨基质”定义为可以与或与生物活性物质组合并一起碾磨的任何惰性物质。术语“共研磨基质”和“基质”与“研磨基质”是可互换的。

[0093] 粒度

[0094] 有许多技术可以用以表征物质的粒度。本领域技术人员同样理解的是几乎所有这些技术并不是像用尺子测量某物那样通过物理方法来测量实际粒度，而是测量被解释用于指示粒度的物理现象。作为解释过程的一部分，需要作出一些假定以使数学计算可以进行。这些假定得出诸如等效球形粒度或流体动力学半径的结果。

[0095] 在这些不同的方法中，两种测量方法最常使用。光子相关光谱法（PCS），也已知为“动态光散射”（DLS），其通常用于测量具有小于 10 微米的尺寸的颗粒。这种测量方法典型地得到等效流体力学半径，其常常表示为数目分布的平均尺寸。另一种常用的粒度测量方法是激光衍射，其通常用于测量 100nm–2000 微米的粒度。这种技术计算等效球形颗粒的体积分布，其可以使用描述符诸如中值粒度或给定尺寸下颗粒的% 来表示。

[0096] 本领域技术人员认识到不同的表征技术诸如光子相关光谱法和激光衍射测量颗粒总体的不同特性。因此多种技术可以对“什么是粒度”这一问题给出多种答案。理论上，可以转换和比较各种技术测量出的不同参数，然而，对于真实世界粒子系统这是不实际的。因此，用于描述本发明的粒度作为两组不同的值给出，这两组值各自涉及这两种常用的测量技术，以致可以使用任一技术来进行测量并在之后对本发明的描述进行评估。

[0097] 对于使用光子相关光谱仪或本领域中已知的等效方法进行的测量,将术语“数均粒度 (number average particle size)”定义为以数目计确定的平均颗粒直径。

[0098] 对于使用激光衍射仪或本领域中已知的等效方法进行的测量,将术语“中值粒度”定义为以等效球形颗粒体积计确定的中值颗粒直径。当使用术语中值时,将其理解为描述这样一种粒度,其将总体分成两半以致总体中的 50% 的颗粒大于或小于此尺寸。常常将中值粒度写作 D50、D(0.50) 或 D[0.5] 或相似的。如本文所用的, D50、D(0.50) 或 D[0.5] 或相似的都应该是指“中值粒度”。

[0099] 术语“粒度分布的 Dx”指的是分布的第 x 百分点;因此,D90 是指第 90 百分点,D95 是指第 95 百分点,诸如此类。以 D90 为例,其常常可以写作 D(0.90) 或 D[0.9] 或相似的。关于中值粒度和 Dx,大写字母 D 或小写字母 d 是可互换的并且具有相同的含义。描述由激光衍射测量的粒度分布的另一种通常使用的方法,或本领域中已知的等效方法,是描述分布的多少%在指定尺寸之下或之上。术语“百分比小于”也写作“%<”,其定义为在指定尺寸之下的粒度分布的体积百分比,例如%< 1000nm。术语“百分比大于”也写作“%>”,其定义为在指定尺寸之上的粒度分布的体积百分比,例如%> 1000nm。

[0100] 用以描述本发明的粒度应该指的是在使用时或在使用前不久测量的粒度。例如,粒度测量于将所述物质由本发明的碾磨方法进行处理后的 2 个月。在优选的形式中,粒度测量于从由以下时间组成的组中选出的时间时:碾磨后 1 天、碾磨后 2 天、碾磨后 5 天、碾磨后 1 个月、碾磨后 2 个月、碾磨后 3 个月、碾磨后 4 个月、碾磨后 5 个月、碾磨后 6 个月、碾磨后 1 年、碾磨后 2 年、碾磨后 5 年。

[0101] 对于许多由本发明的方法进行处理的物质,粒度可以容易地进行测量。当活性物质具有不良的水溶性,而在其中碾磨所述活性物质的基质具有良好的水溶性时,粉末可以简单地分散在水性溶剂中。在这种情况下,基质溶解让活性物质分散在溶剂中。此混悬液然后可以通过诸如 PCS 或激光衍射的技术得以测量。

[0102] 当活性物质具有较大的水溶性或基质在水基分散剂中具有低的可溶性时,测量精确粒度的合适方法概述于下。

[0103] 1. 在不溶的基质诸如微晶纤维素妨碍活性物质的测量的情况下,分离技术诸如过滤或离心可以用来将不溶的基质与活性物质颗粒分离。还将需要其他辅助技术以确定所述分离技术是否会将任何活性物质移除,因此这一点要加以考虑。

[0104] 2. 在活性物质在水中溶解度太高的情况下,可以评估其他溶剂用于粒度的测量。当可以发现活性物质在其中难溶解但是其对于基质却是良溶剂的溶剂时,测量将是相对直截了当的。如果难以找到这样的溶剂,那么另一种方式将是在两者都不溶的溶剂(诸如异辛烷)中测量基质和活性物质的总体。之后将在活性物质可溶但是基质不可溶的另一种溶剂中测量该粉末。因此,有了对基质粒度的测量值和对基质、活性物质在一起的尺寸的测量值,将会获得对活性物质粒度的了解。

[0105] 3. 在一些情况中,图像分析可以用于获得关于活性物质粒度分布的信息。合适的图像测量技术可以包括透射电子显微镜 (TEM)、扫描电子显微镜 (SEM)、光学显微镜和共聚焦显微镜。除了这些标准技术,需要并行地使用一些另外的技术以区分活性物质和基质颗粒。根据涉及的物质的化学组成,有可能使用的技术可以是元素分析、拉曼光谱法、FTIR 光谱法或荧光光谱法。

[0106] 其它定义

[0107] 贯穿本说明书，除非上下文中另外要求，短语“干磨 (dry mill)”或变体，诸如“干磨 (dry milling)”应当理解为是指在至少基本上没有液体的条件下的碾磨。即使存在液体，其以这样的量存在，即使得磨机的内容物保持干粉的特性。

[0108] “可流动”是指粉末具有使其适合于使用用于制造药物组合物和制剂的典型设备来进一步加工的物理性质。

[0109] 对于本文选择使用的术语的其他定义可以在本发明详述中找到并且适用于整个说明书。除非另外定义，本文使用的所有其它科学和技术术语具有的含义与本发明所属领域的普通技术人员所普遍理解的相同。

[0110] 术语“可碾磨的 (millable)”是指研磨基质能够在本发明的方法的干磨条件下被物理分解。在本发明的一个实施方案中，经碾磨的研磨基质具有与生物活性物质相当的粒度。在本发明的另一个实施方案中，基质的粒度虽然基本上减小了但是却没有像生物活性物质的那么小。

[0111] 对于本文选择使用的术语的其他定义可以在本发明详述中找到并且适用于整个说明书。除非另外定义，本文使用的所有其它科学和技术术语具有的含义与本发明所属领域的普通技术人员所普遍理解的相同。

[0112] 具体细节

[0113] 在一个实施方案中，本发明是针对用于制备组合物的方法，其包括以下步骤：在包含许多碾磨体的磨机中干磨固体生物活性物质和可碾磨的研磨基质，持续的时间周期足以制备分散在至少部分经碾磨的研磨基质中的生物活性物质的颗粒，其中由所述方法制备的组合物包含为 25v/v% 或大于 25v/v% 的体积分数的生物活性化合物颗粒。

[0114] 活性物质和基质的混合物然后可以与碾磨体分离并从磨机中移出。

[0115] 在一方面活性物质和基质的混合物然后进一步进行加工。在另一方面，研磨基质与生物活性物质颗粒分离。在进一步的方面中，将经碾磨的研磨基质的至少一部分与颗粒状的生物活性物质分离。

[0116] 碾磨体基本上抵抗干磨过程中的破裂和磨蚀。相对于颗粒状生物活性物质量的研磨基质量，以及研磨基质的碾磨程度，足够抑制活性物质颗粒的再团聚。

[0117] 本发明还涉及由所述方法制备的生物活性物质，使用所述生物活性物质制备的药物以及涉及使用治疗有效量的经由所述药物施用的所述生物活性物质治疗动物（包括人）的方法。

[0118] 增加体积分数负荷

[0119] 本发明针对出人意料的发现：生物活性物质的颗粒可以通过干磨法制备，其中由所述方法制备的组合物包含体积分数为 25v/v% 或大于 25v/v% 的生物活性物质的颗粒。在一个惊人的方面，由所述方法制备的粒度等于或小于 2000nm。在另一个惊人的方面，由所述方法制备的粒度等于或小于 1000nm。这能导致更有效和合算的方法。

[0120] 改善溶出度特征 (dissolution profile)

[0121] 所述方法形成具有改善的溶出度特征的生物活性物质。改善的溶出度特征具有重要的优势，包括生物活性物质在体内生物利用度的改善。优选地，在体外观察到改善的溶出度特征。备选地，通过观察到改善的生物利用度曲线来在体内观察的改善的溶出度特征。用

于确定在体外物质溶出度特征的标准方法在本领域中是可获得的。确定在体外改善的溶出度特征的合适方法可以包括确定样品物质在一段时间内在溶液中的浓度并将来自样品物质的结果与对照样品比较。当观察到样品物质相比对照样品在更短的时间内达到峰值溶液浓度时,所述观察表明(假定它具有统计显著性)样品物质具有改善的溶出度特征。本文将测量样品定义为已经经本文所述的本发明的方法进行处理的生物活性物质与研磨基质和/或其他添加剂的混合物。本文将对照样品定义为(没有经本发明中所述的方法进行处理的)在测量样品中的各组分的物理混合物,其中活性物质、基质和/或添加剂的相对比例与测量样品相同。为了溶出度测试的目的,也可以使用测量样品的原型制剂。在此情况下,对照样品以同样的方式配制。用于确定在体内物质的改善的溶出度特征的标准方法在本领域是可获得的。用于确定在人体内改善的溶出度特征的合适方法可以是:在递送剂量后,通过测量一段时间内所述样品化合物的血浆浓度并且将来自样品化合物的结果与对照相比较来测量活性物质的吸收速率。当观察到样品化合物相比对照在更短的时间内达到峰值血浆浓度时,所述观察表明(假定它有统计显著性)样品化合物具有改善的生物利用度和改善的溶出度特征。优选地,当在体外观察时,在适当的肠胃 pH 下观察到改善的溶出度特征。优选地,改善的溶出度特征在这样的 pH 下得以观察:将测量样品与对照化合物比较时该 pH 有助于指示溶出度的改善。用于定量在体外样品或体内样品中化合物的浓度的合适方法在本领域中可广泛获得。合适的方法可以包括光谱法或放射性同位素标记术的使用。在一个优选实施方案中,溶出度的定量方法在具有选自下列各项组成的组中的 pH 的溶液中确定:pH1、pH2、pH3、pH4、pH5、pH6、pH7、pH7.3、pH7.4、pH8、pH9、pH10、pH11、pH12、pH13、pH14 或具有此组中任一值的 pH 单位的 0.5 的 pH。

[0122] 结晶谱 (crystallization profile)

[0123] 用于确定生物活性物质结晶谱的方法在本领域中是可广泛获得的。合适的方法可以包括 X 射线衍射、差示扫描量热法、拉曼或 IR 光谱法。

[0124] 非晶态谱

[0125] 用于确定生物活性物质的非晶态含量的方法在本领域中是可广泛获得的。合适的方法可以包括 X 射线衍射、差示扫描量热法、拉曼或 IR 光谱法。

[0126] 研磨基质 (grinding matrix)

[0127] 如后所述,合适研磨基质的选择提供本发明的方法的特别有利的用途。

[0128] 本发明的方法的高度有利的用途是水溶性研磨基质结合在水中难溶的生物活性物质的使用。这提供至少两种优势。第一个是:当将包含生物活性物质的粉末置于水中时 - 诸如作为口服药物的一部分的粉末的摄取时 - 基质溶解,释放颗粒活性物质以致存在暴露于溶液的最大表面积,因此允许活性化合物的快速溶出。第二个关键优势是,如果需要,在进一步加工或配制前将基质移除或部分移除的能力。

[0129] 本发明的方法的另一个有利的用途是不溶于水的研磨基质的使用,尤其是在农业应用领域,当生物活性物质诸如杀真菌剂通常作为干粉或混悬剂的一部分递送时。不溶于水的基质的存在将提供益处诸如增强耐雨淋牢度。

[0130] 不希望被理论限制,据认为可碾磨的研磨基质的物理分解(包括但不限于粒度减小)通过作为比具有较大粒度的研磨基质更有效的稀释剂来提供本发明的优势。

[0131] 此外,如后所述,本发明的高度有利的方面是适于在本发明的方法中使用的某些

研磨基质也可以适于在药物中使用。本发明包括：用于制备药物的方法，所述药物结合了生物活性物质和研磨基质两者或在一些情况中结合了生物活性物质和一部分的研磨基质，如此制备的药物以及使用治疗有效量的通过所述药物施用的所述生物活性物质治疗动物（包括人）的方法。

[0132] 类似地，如随后将要描述的，本发明的高度优势方面是适于在本发明的方法中使用的某些研磨基质也可以适于在用于农用化学品诸如杀虫剂、杀真菌剂或除草剂的载体中使用。本发明包括：用于制备农用化学品组合物的方法，所述组合物包含颗粒形式的生物活性物质和所述研磨基质，或在一些情况中包含生物活性物质和部分的所述研磨基质；和所制备的农用化学品组合物。所述药物可以只包括生物活性物质以及经碾磨的研磨基质，或更优选地生物活性物质和经碾磨的研磨基质可以与一种或多种药用载体组合，连同任何需要的赋形剂或其他在药物制备中普遍使用的类似试剂。

[0133] 相似地，农用化学组合物可以只包括生物活性物质以及经碾磨的研磨基质，或更优选地生物活性物质和经碾磨的研磨基质可以与一种或多种载体组合，连同任何需要的赋形剂或其他在农用化学组合物的制备中普遍使用的类似试剂。

[0134] 在本发明的一种特定形式中，研磨基质适于在药物中使用且适于容易地通过不依赖粒度的方法与生物活性物质分离。这样的研磨基质在接下来的本发明详述中得以描述。这样的研磨基质是高度有利的因为它们提供显著的灵活性，其程度以研磨基质可以与生物活性物质一起结合成为药物为度。

[0135] 在高度优选的形式中，研磨基质比生物活性物质更硬并因此能够在本发明的干磨条件下减小活性物质的粒度。再次，不希望被理论限制，在这些情况下，认为可碾磨的研磨基质通过第二途径提供本发明的优势：在干磨条件下制备的研磨基质的更小颗粒能够使与生物活性物质具有更大的相互作用。

[0136] 相对于生物活性物质量的研磨基质量，以及研磨基质的物理分解程度，足以改善以抑制活性物质颗粒的再团聚。优选地，相对于生物活性物质量的研磨基质量，以及研磨基质的物理分解程度，足以抑制纳米粒形式的活性物质颗粒的再团聚。通常不选择在本发明的碾磨条件之下与生物活性物质具有化学反应性的研磨基质，除非例如，所述基质被故意选择以进行机械化学反应。这样的反应可以是游离碱或酸转化成盐或者反过来也一样。

[0137] 如上所述，本发明的方法要求研磨基质与生物活性物质一起碾磨；即，研磨基质在本发明的干磨条件下将物理降解以促进具有减小的粒度的生物活性物质颗粒的形成和保持。要求的分解的精确程度将依赖于研磨基质和生物活性物质的某种性质、生物活性物质与研磨基质的比率以及包含生物活性物质的颗粒的粒度分布。

[0138] 对于达到需要的分解所必不可少的研磨基质的物理性质依赖于精确的碾磨条件。例如，较硬的研磨基质可以分解到足够的程度，条件是其经受更有力的干磨条件处理。

[0139] 与药剂在干磨条件下分解的程度相关的研磨基质的物理性质包括如以指标诸如硬度、断裂韧度和脆性指数测量的硬度、易碎度。

[0140] 生物活性物质的低硬度（典型地莫氏硬度（Mohs Hardness）小于7）对于确保加工过程中颗粒的破裂，以致在碾磨过程中形成复合材料的微结构是合乎需要的。优选地，如使用莫氏硬度标度测定的硬度小于3。

[0141] 优选地，研磨基质具有低磨蚀度。低磨蚀度对于最小化经由碾磨体和/或介质磨

机 (media mill) 的碾磨室对在研磨基质中的生物活性物质的混合物的污染是合乎需要的。磨蚀度的间接指标可以通过测量基于碾磨的污染物的水平来获得。

[0142] 优选地, 研磨基质在干磨过程中具有低的团聚倾向性。虽然难以客观地定量碾磨过程中的团聚倾向性, 但是可能通过观察在干磨进行时研磨基质在碾磨体和介质磨机的碾磨室上“团聚”的水平来获得主观测量。

[0143] 研磨基质可以是无机或有机物质。

[0144] 在一个实施方案中, 研磨基质作为单一物质或两个或多个物质的组合, 从以下物质中选出: 多元醇 (糖醇) 例如 (但不限于) 甘露醇、山梨醇、异麦芽酮糖醇、木糖醇、麦芽糖醇、乳糖醇、赤藻糖醇、阿糖醇、核糖醇, 单糖例如 (但不限于) 葡萄糖、果糖、甘露糖、半乳糖, 二糖和三糖例如 (但不限于) 无水乳糖、乳糖一水合物、蔗糖、麦芽糖、海藻糖, 多糖例如 (但不限于) 麦芽糖糊精、糊精、菊粉、葡聚糖、聚葡萄糖, 其他碳水化合物例如 (但不限于) 淀粉、小麦粉、玉米粉、米粉、米淀粉、木薯粉、木薯淀粉、马铃薯粉、马铃薯淀粉、其他粉和淀粉、大豆粉、豆粕或其他大豆产品、纤维素、微晶纤维素、基于微晶纤维素的共混赋形剂、化学改性的赋形剂诸如预胶化 (或部分预胶化) 淀粉、改性的纤维素诸如 HPMC、CMC、HPC、肠溶聚合物包衣诸如邻苯二甲酸羟丙基甲基纤维素、邻苯二甲酸醋酸纤维素 (Aquacoat®)、聚醋酸乙烯酞酸酯 (Sureteric®)、醋酸琥珀羟丙甲纤维素 (AQOAT®) 和聚甲基丙烯酸酯 (Eudragit® 和 Acryl-EZE®), 乳制品例如 (但不限于) 奶粉、脱脂奶粉、其他乳固体和衍生物, 其他功能赋形剂, 有机酸例如 (但不限于) 柠檬酸、酒石酸、苹果酸、马来酸、富马酸、抗坏血酸、琥珀酸, 有机酸的共轭盐例如 (但不限于) 柠檬酸钠、酒石酸钠、苹果酸钠、抗坏血酸钠、柠檬酸钾、酒石酸钾、苹果酸钾、抗坏血酸钾, 无机物诸如碳酸钠、碳酸钾、碳酸镁、碳酸氢钠、碳酸氢钾和碳酸钙、二碱式磷酸钙、三碱式磷酸钙、硫酸钠、氯化钠、偏亚硫酸氢钠、硫代硫酸钠、氯化铵、芒硝、碳酸铵、硫酸氢钠、硫酸镁、钾明矾、氯化钾、硫酸氢钠、氢氧化钠、晶状氢氧化物、碳酸氢盐, 药用的碱金属的碳酸氢盐诸如但不限于钠盐、钾盐、锂盐、钙盐和钡盐、铵盐 (或挥发胺的盐), 例如 (但不限于) 氯化铵、盐酸甲胺、溴化铵, 其他无机物例如 (但不限于) 气相法白炭黑、白垩、云母、二氧化硅、氧化铝、二氧化钛、滑石、高岭土、膨润土、锂蒙脱石、三硅酸镁、其他粘土或粘土衍生物或硅酸铝, 表面活性剂例如 (但不限于) 十二烷基硫酸钠、十八烷基硫酸钠、十六烷基硫酸钠、十六烷基十八烷基硫酸钠、多库酯钠、脱氧胆酸钠、N-十二烷酰肌氨酸钠盐、单硬脂酸甘油酯、二硬脂酸甘油酯、棕榈酸硬脂酸甘油酯、山嵛酸甘油酯、辛酸甘油酯、油酸甘油酯、苯扎氯铵、CTAB、CTAC、溴化十六烷基三甲铵、十六烷基氯化吡啶鎓、十六烷基溴化吡啶鎓、苄索氯铵、PEG 40 硬脂酸酯、PEG 100 硬脂酸酯、泊洛沙姆 188、泊洛沙姆 407、泊洛沙姆 338、泊洛沙姆 407 聚氧乙烯 2-硬脂醚、聚氧乙烯 100-硬脂醚、聚氧乙烯 20-硬脂醚、聚氧乙烯 10-硬脂醚、聚氧乙烯 20-十六烷基醚、聚山梨醇酯 20、聚山梨醇酯 40、聚山梨醇酯 60、聚山梨醇酯 61、聚山梨醇酯 65、聚山梨醇酯 80、聚氧乙烯 35-蓖麻油、聚氧乙烯 40-蓖麻油、聚氧乙烯 60-蓖麻油、聚氧乙烯 100-蓖麻油、聚氧乙烯 200-蓖麻油、聚氧乙烯 40-氢化蓖麻油、聚氧乙烯 60-氢化蓖麻油、聚氧乙烯 100-氢化蓖麻油、聚氧乙烯 200-氢化蓖麻油、十六醇十八醇混合物、聚乙二醇 15-羟基硬脂酸酯、失水山梨糖醇单棕榈酸酯、失水山梨糖醇单硬脂酸酯、失水山梨糖醇三油酸酯、蔗糖棕榈酸酯、蔗糖硬脂酸酯、蔗糖二硬脂酸酯、蔗糖月桂酸酯、甘氨胆酸、甘醇酸钠、胆酸、胆酸钠、脱氧胆酸钠、脱氧胆酸、牛磺胆酸钠、牛磺胆酸、牛磺脱氧胆酸钠、牛磺脱氧胆酸、大豆卵

磷脂、磷脂酰胆碱、磷脂酰乙醇胺、磷脂酰丝氨酸、磷脂酰肌醇、PEG4000、PEG6000、PEG8000、PEG10000、PEG20000、烷基磺酸萘缩合物 / 木素磺酸盐掺合物、十二烷基苯磺酸钙、十二烷基苯磺酸钠、萘磺酸二异丙酯、赤藻糖醇二硬脂酸酯、萘磺酸盐甲醛缩合物、壬基酚聚氧乙烯醚 (poe-30)、三苯乙烯基酚聚氧乙烯醚、聚氧乙烯 (15) 牛油烷基胺、烷基萘磺酸钠、烷基萘磺酸钠缩合物、烷基苯磺酸钠、异丙基萘磺酸钠、甲基萘磺酸钠甲醛、正丁基萘磺酸钠、十三烷醇聚氧乙烯醚 (poe-18)、三乙醇胺异癸醇磷酸酯、三乙醇胺三苯乙烯基磷酸酯、三苯乙烯基酚聚氧乙烯醚硫酸酯、双 (2-羟乙基) 牛油烷基胺。

[0145] 在优选实施方案中，所述研磨基质是制药领域专业技术人员认为是公认安全 (generally regarded as safe, GRAS) 的基质。

[0146] 在另一个优选方面中，两种或多种合适基质 (诸如列在上面的那些) 的组合，可以用作研磨基质以提供改善的性质诸如结块的减少以及粒度减小的更大改善。组合基质当所述基质具有不同的溶解性时也具有优势，其允许一种基质的移除或部分移除，而留下另一种或另一种的一部分以提供生物活性物质的包封或部分包封。

[0147] 所述方法的另一个高度优选的方面是在基质中包含合适的碾磨助剂以改善碾磨性能。对碾磨性能的改善可以是诸如 (但不限于) 结块的减少或自磨机的粉末的更高回收率。合适的碾磨助剂的实例包括表面活性剂、聚合物和无机物诸如二氧化硅 (包括胶体二氧化硅)、硅酸铝和粘土。

[0148] 存在有大范围的能制成合适的碾磨助剂的表面活性剂。高度优选的形式是其中表面活性剂为固体形式或可以制成固体的情况。优选地，表面活性剂选自由下列各项组成的组：聚氧乙烯烷基醚、聚氧乙烯硬脂酸酯、聚乙二醇 (PEG)、泊洛沙姆、泊洛沙胺、基于肌氨酸的表面活性剂、聚山梨醇酯、脂肪醇、硫酸烷基酯和硫酸芳基酯、烷基和芳基聚醚磺酸盐和其他硫酸盐表面活性剂、基于三甲基铵的表面活性剂、卵磷脂和其他磷脂、胆汁盐、聚氧乙烯蓖麻油衍生物、聚氧乙烯失水山梨糖醇脂肪酸酯、失水山梨糖醇脂肪酸酯、蔗糖脂肪酸酯、烷基吡喃葡萄糖苷、烷基吡喃麦芽糖苷、脂肪酸甘油酯、烷基苯磺酸、烷基醚羧酸、烷基和芳基磷酸酯、烷基和芳基硫酸酯、烷基和芳基磺酸、烷基酚磷酸酯、烷基酚硫酸酯、磷酸烷基酯和磷酸芳基酯、烷基多糖、烷基胺聚氧乙烯醚、烷基萘磺酸盐甲醛缩合物、磺基丁二酸盐、木素磺酸盐、十六醇十八醇聚氧乙烯醚、缩合的萘磺酸盐、二烷基和烷基萘磺酸盐、二烷基磺基丁二酸盐、壬基酚聚氧乙烯醚、乙二醇酯、脂肪醇烷氧基化物、氢化牛油烷基胺、单烷基磺基琥珀酰胺酸盐、壬基酚聚氧乙烯醚、油酰基 N- 甲基牛磺酸钠、牛油烷基胺、直链和支链十二烷基苯磺酸。

[0149] 优选地，表面活性剂选自由下列各项组成的组：十二烷基硫酸钠、十八烷基硫酸钠、十六烷基硫酸钠、十六烷基十八烷基硫酸钠、多库酯钠、脱氧胆酸钠、N- 十二烷酰肌氨酸钠盐、单硬脂酸甘油酯、二硬脂酸甘油酯、棕榈酸硬脂酸甘油酯、山嵛酸甘油酯、辛酸甘油酯、油酸甘油酯、苯扎氯铵、CTAB、CTAC、溴化十六烷基三甲铵、十六烷基氯化吡啶鎓、十六烷基溴化吡啶鎓、苄索氯铵、PEG 40 硬脂酸酯、PEG 100 硬脂酸酯、泊洛沙姆 188、泊洛沙姆 407、泊洛沙姆 338、泊洛沙姆 407 聚氧乙烯 2- 硬脂醚、聚氧乙烯 100- 硬脂醚、聚氧乙烯 20- 硬脂醚、聚氧乙烯 10- 硬脂醚、聚氧乙烯 20- 十六烷基醚、聚山梨醇酯 20、聚山梨醇酯 40、聚山梨醇酯 60、聚山梨醇酯 61、聚山梨醇酯 65、聚山梨醇酯 80、聚氧乙烯 35- 蔓麻油、聚氧乙烯 40- 蔓麻油、聚氧乙烯 60- 蔓麻油、聚氧乙烯 100- 蔓麻油、聚氧乙烯 200- 蔓麻油、

聚氧乙烯 40- 氢化蓖麻油、聚氧乙烯 60- 氢化蓖麻油、聚氧乙烯 100- 氢化蓖麻油、聚氧乙烯 200- 氢化蓖麻油、十六醇十八醇混合物、聚氧乙烯 15- 羟基硬脂酸酯、失水山梨糖醇单棕榈酸酯、失水山梨糖醇单硬脂酸酯、失水山梨糖醇三油酸酯、蔗糖棕榈酸酯、蔗糖硬脂酸酯、蔗糖二硬脂酸酯、蔗糖月桂酸酯、甘氨胆酸、甘醇酸钠、胆酸、胆酸钠、脱氢胆酸钠、脱氢胆酸、牛磺胆酸钠、牛磺胆酸、牛磺脱氢胆酸钠、牛磺脱氢胆酸、大豆卵磷脂、磷脂酰胆碱、磷脂酰乙醇胺、磷脂酰丝氨酸、磷脂酰肌醇、PEG4000、PEG6000、PEG8000、PEG10000、PEG20000、烷基磺酸萘缩合物 / 木素磺酸盐掺合物、十二烷基苯磺酸钙、十二烷基苯磺酸钠、萘磺酸二丙酯、赤藻糖醇二硬脂酸酯、萘磺酸盐甲醛缩合物、壬基酚聚氧乙烯醚 (poe-30)、三苯乙烯基酚聚氧乙烯醚、聚氧乙烯 (15) 牛油烷基胺、烷基萘磺酸钠、烷基萘磺酸钠缩合物、烷基苯磺酸钠、异丙基萘磺酸钠、甲基萘磺酸钠甲醛、正丁基萘磺酸钠、十三烷醇聚氧乙烯醚 (poe-18)、三乙醇胺异癸醇磷酸酯、三乙醇胺三苯乙烯基磷酸酯、三苯乙烯基酚聚氧乙烯醚硫酸酯、双 (2- 羟乙基) 牛油烷基胺。

[0150] 优选地聚合物从以下列表中选出：聚乙烯吡咯烷酮 (PVP)、聚乙烯醇、基于丙烯酸的聚合物和丙烯酸的共聚物。

[0151] 优选地，碾磨助剂具有从由以下浓度组成的组中选出的浓度：0.1-10% w/w、0.1-5% w/w、0.1-2.5% w/w、0.1-2% w/w、0.1-1%、0.5-5% w/w、0.5-3% w/w、0.5-2% w/w、0.5-1.5%、0.5-1% w/w、0.75-1.25% w/w、0.75-1% 和 1% w/w。

[0152] 碾磨体

[0153] 在本发明的方法中，碾磨体优选地是化学惰性的和刚性的。本文中所用的术语“化学惰性的”是指碾磨体不与生物活性物质或研磨基质发生化学反应。

[0154] 如上所述，碾磨体基本上抵抗碾磨过程中的破裂和腐蚀。

[0155] 合乎需要地是，碾磨体以可以具有以下多种形状中的任一形状的物体提供：平滑、规则形状，平坦的或弯曲的表面，并且缺少尖锐的或凸起的边缘。例如，合适的碾磨体可以是具有椭圆体、卵形体、球体或直圆柱体的形状的物体。优选地，研磨体以下形式提供：一种或多种珠状物、一种或多种球状物、一种或多种球体、一种或多种棒状物、一种或多种直圆柱体、一种或多种鼓状物或一种或多种半径端面 (radius-end) 直圆柱体（即，具有与圆柱体相同的半径的半球形基部的直圆柱体）。

[0156] 取决于生物活性物质和研磨基质的性质，碾磨介质合乎需要地具有大约 0.1-30mm 的有效平均粒径（即“粒度”），更优选地具有大约 1- 约 15mm 的有效平均粒径，还更优选地具有大约 3-10mm 的有效平均粒径。

[0157] 碾磨体可以包括颗粒状形式的多种物质诸如陶瓷、玻璃、金属或聚合的组合物。合适的金属碾磨体典型地是球形的并通常具有良好的硬度（即 RHC 60-70）、圆度、高耐磨性和窄的粒径分布并且可以包括例如，由 52100 型铬钢、316 或 440C 型不锈钢或 1065 型高碳钢制成的球状物。

[0158] 优选的陶瓷可以从例如众多这样的陶瓷中选出：合乎需要地具有足够的硬度和抗裂性以使其避免在碾磨过程中破碎或粉碎并且还具有足够高的密度的陶瓷。碾磨介质的合适密度是大约 1-15g/cm³，优选地是大约 1-8g/cm³ 的范围。优选的陶瓷可以从以下物质中选出：块滑石、氧化铝、氧化锆、二氧化锆 - 二氧化硅、氧化钇稳定的氧化锆、氧化镁稳定的氧化锆、氮化硅、碳化硅、钴稳定的碳化钨等等，以及其混合物。

[0159] 优选的玻璃碾磨介质是具有窄的粒径分布的球体（例如珠状物），其是耐用的，并且包括例如无铅钠钙玻璃和硼硅酸盐玻璃。聚合的碾磨介质优选地是基本上球形的并可以从众多聚合树脂中选出，所述聚合树脂具有足够硬度和脆性以使其能够避免在碾磨过程中被破碎或粉碎，具有足够的抗磨性从而使导致污染产品的磨损最小化，且不含杂质诸如金属、溶剂和残留的单体。

[0160] 优选的聚合树脂可以例如从以下物质中选出：交联的聚苯乙烯诸如与二乙烯基苯、苯乙烯共聚物交联的聚苯乙烯，聚丙烯酸酯诸如聚甲基丙烯酸甲酯、聚碳酸酯、聚缩醛、氯乙烯聚合物和共聚物、聚氨基甲酸酯、聚酰胺、高密度聚乙烯、聚丙烯等。聚合的碾磨介质将物质研磨成非常小的粒度的用途（与机械化学合成相反）例如在美国专利 5,478,705 和 5,500,331 中公开。聚合树脂典型地可以具有大约 $0.8\text{--}3.0\text{g/cm}^3$ 的密度。更高密度的聚合树脂是优选的。备选地，碾磨介质可以是复合颗粒，其包含具有粘附在其上的聚合树脂的致密核心颗粒。核心颗粒可以从已知可用作碾磨介质的物质中选出，例如，玻璃、氧化铝、氧化锆-二氧化硅、氧化锆、不锈钢等。优选的核心物质具有大于大约 2.5g/cm^3 的密度。

[0161] 在本发明的一个实施方案中，碾磨介质由铁磁物质形成，因此通过使用磁性分离技术有助于去除由碾磨介质的磨损导致的污染物。

[0162] 各种类型的碾磨体具有其自身的优势。例如，金属具有最高的比重，其由于有增加的冲击能所以增加了研磨的效率。金属的花费由低到高，但是终产物的金属污染会是个问题。从低成本和可以获得小至 0.004mm 的小珠尺寸的角度，玻璃是有优势的。然而，玻璃的比重比其他介质低而需要明显更多的碾磨时间。最后，从低磨损和污染、易清洗和高硬度的角度来看，陶瓷是有优势的。

[0163] 干磨

[0164] 在本发明的干磨法中，生物活性物质和研磨基质以晶体、粉末等形式以合适的比例与许多碾磨体在机械搅动（即伴随搅拌或不伴随搅拌）的研磨室中以预定的搅动强度以预定的时间段结合。典型地，碾磨设备用于通过在外部施加搅动作用从而将多种平移运动、回转运动或倒置运动或它们的组合施加于碾磨室和其内容物，或者通过末端具有叶片、螺旋桨、叶轮或桨叶的转轴在内部施加搅动作用，或通过两种动作的组合，向碾磨体施加运动力。

[0165] 在碾磨过程中，施加于碾磨体的运动力可以导致施加剪切力以及在碾磨体与生物活性物质的颗粒和研磨基质之间的具有显著强度的多次冲击或碰撞。由碾磨体施加到生物活性物质和研磨基质的力的性质和强度受众多加工参数的影响，所述加工参数包括：研磨设备的类型；产生的力的强度，方法的运动学方面；碾磨体的尺寸、密度、形状和组成；生物活性物质和研磨基质混合物与碾磨体的重量比；碾磨的持续时间；生物活性物质和研磨基质两者的物理特性；活化过程中存在大气；及其他。

[0166] 有利地，介质磨机能够反复地或不断地将机械压缩力和剪切应力施加于生物活性物质和研磨基质。合适的介质磨机包括但不限于以下：高能球磨机、砂磨机、珠磨机（bead mill）或珍珠磨（pearl mill）、篮式磨机、行星式轧机（planetary mill）、振动作用球磨机（vibratory action ball mill）、多轴振动筛（multi-axial shaker）/ 搅拌机、搅拌球磨机、卧式小介质磨机（horizontal small media mill）、多环（multi-ring）磨粉机等，它们包括小的碾磨介质。碾磨设备还可以包括一个或多个转轴。

[0167] 在本发明的优选形式中，干磨是球磨。贯穿本说明书的余下部分，将参考借助于球磨机进行干磨。这种类型磨机的实例是：磨碎机、震动磨、塔式磨机、行星式轧机、振动磨机和依赖重力式球磨机。要理解根据本发明的方法的干磨也可以通过除球磨以外的任何合适方法来实现。例如，干磨也可以使用喷射磨机、棒磨机、轧制机或压碎机来实现。

[0168] 生物活性物质

[0169] 生物活性物质包括活性化合物，其包括供兽医用和人用的化合物，诸如但不限于药物活性物质、营养辅助品 (neutraceuticals)、药用化妆品、化妆品、补充药物、天然产物、维生素、营养物、生物制剂、氨基酸、蛋白质、肽、核苷酸、核酸以及农用化合物诸如杀虫剂、除草剂和杀真菌剂、发芽剂等。

[0170] 其他生物活性物质包括但不限于食物、种子、可可、可可粉、可可粒、可可块、可可液、可可固体、咖啡、草药、香料、其他植物物质、矿物质、畜产品、壳和其它骨骼物质。

[0171] 在本发明优选的形式中，所述生物活性物质是有机化合物。在本发明高度优选的形式中，所述生物活性物质是用于兽医或人类用途的有机的治疗活性化合物。

[0172] 在本发明优选的形式中，所述生物活性物质是无机化合物。在本发明高度优选的形式中，所述生物活性物质是硫磺、氢氧化铜、有机金属复合物或氯氧化铜。

[0173] 生物活性物质通常是本领域技术人员想要改善其溶出性质的物质。生物活性物质可以是常规的活性剂或药物，尽管本发明的方法可能会用于与其常规形式相比已经具有减小的粒度的制剂或药剂。

[0174] 适合在本发明中使用的生物活性物质包括活性物质、生物制剂、氨基酸、蛋白质、肽、核苷酸、核酸、以及其类似物、同系物和一级衍生物。所述生物活性物质可以从多种已知药物类别中选出，包括但不限于：减肥药物、中枢神经系统刺激剂、类胡萝卜素、皮质类固醇、弹性蛋白酶抑制剂、抗真菌剂、肿瘤治疗药、止吐药、镇痛药、心脏血管剂、抗炎药，诸如 NSAID 和 COX-2 抑制剂、驱虫剂、抗心律失常药、抗生素（包括青霉素）、抗凝血剂、抗抑郁药、抗糖尿病药、抗癫痫药、抗组胺、抗高血压药、抗毒蕈碱剂、抗分枝杆菌剂、抗肿瘤剂、免疫抑制剂、抗甲状腺剂、抗病毒药、抗焦虑药、镇静剂（安眠药和神经松弛剂）、收敛剂、 α -肾上腺素能受体阻断剂、 β -肾上腺素受体阻断剂、血液制品和代用品、心脏收缩剂、对比剂、止咳药（祛痰药和粘液溶解剂）、诊断剂、诊断显像剂、利尿剂、多巴胺能药（抗帕金森病药物）、止血剂、免疫药剂、脂质调节药、肌肉松弛剂、拟副交感神经药、甲状旁腺降钙素和双膦酸盐、前列腺素类、放射性药物、性激素（包括类固醇）、抗过敏药、刺激剂和食欲抑制剂、拟交感神经药、甲状腺药剂、血管扩张药和黄嘌呤。

[0175] 对活性剂这些分类的描述以及在每个分类中的试剂列表可以在通过引用特别结合在本文的 Martindale's The Extra Pharmacopoeia, 第 31 版 (The Pharmaceutical Press, London, 1996) 中找到。活性剂的另一个来源是本领域技术人员所熟悉的 Physicians Desk Reference (第 60 版, pub. 2005)。所述活性剂是商业上可获得的和 / 或可以由本领域已知技术制备。

[0176] 本发明方法适用的药物的详细清单对于本说明书将是过于冗长的；然而，参考以上列出的综合药典将允许本领域技术人员实际选择本发明方法可以应用的任何药物。

[0177] 此外同样期待的是本发明方法适用的新化学实体 (NCE) 和其他活性物质将得以产生或在将来实现商业化。

[0178] 尽管本发明方法具有普遍的适用性,生物活性物质更特有的实例包括但不限于:氟哌啶醇(haloperidol)(多巴胺拮抗剂)、DL盐酸异丙肾上腺素(β -肾上腺素能激动剂)、特非那定(terfenadine)(H1拮抗剂)、盐酸普萘洛尔(propranolol hydrochloride)(β -肾上腺素能拮抗剂)、盐酸地昔帕明(desipramine hydrochloride)(抗抑郁药)、枸橼酸西地那非(sildenafil citrate)、他达拉非(tadalafil)和伐地那非(vardenafil)。次要镇痛药(环加氧酶抑制剂)、灭酸类(fenamic acids)、吡罗昔康(Piroxicam)、Cox-2抑制剂和甲氧萘普酸以及其他,都将受益于制备。

[0179] 如在本发明的背景部分中讨论的,在胃肠pH下难溶于水的生物活性物质将在被制备时尤其受益,并且本发明的方法尤其有利地适用于在胃肠pH下难溶于水的物质。

[0180] 这种物质包括但不限于:阿苯达唑(albendazole)、阿苯达唑亚砜(albendazole sulfoxide)、阿法沙龙(alfaxalone)、醋地高辛(acetyl digoxin)、阿昔洛韦类似物(acyclovir analogs)、前列地尔(alprostadiol)、aminofostin、阿尼帕米(anipamil)、抗凝血酶III、阿替洛尔(atenolol)、叠氮胸腺嘧啶(azidothymidine)、苯氯贝特(beclobrate)、氯地米松(becломethasone)、博来霉素(belomycin)、苯佐卡因(benzocaine)和衍生物、 β 胡萝卜素、 β 内啡肽、 β 干扰素、苯扎贝特(bezafibrate)、binovum、比哌立登(biperiden)、溴西泮(bromazepam)、溴隐亭(bromocryptine)、布新洛尔(bucindolol)、丁咯地尔(buflomedil)、布比卡因(bupivacaine)、白消安(busulfan)、卡屈嗪(cadralazine)、喜树碱(camptothesin)、角黄素(canthaxanthin)、卡托普利(captopril)、卡马西平(carbamazepine)、卡波前列腺素(carboprost)、头孢氨苄(cefalexin)、先锋霉素(cefalotin)、头孢孟多(cefamandole)、头孢西酮(cefazedone)、cefluoroxime、cefinoxime、头孢哌酮(cefoperazone)、头孢噻肟(cefotaxime)、头孢西丁(cefoxitin)、头孢磺啶(cefsulodin)、头孢唑肟(ceftizoxime)、苯丁酸氮芥(chlorambucil)、chromoglycinic acid、环烟酰(cyclonicate)、环格列酮(ciglitazone)、可乐定(clonidine)、11-脱氢皮甾醇(cortexolone)、肾上腺酮(corticosterone)、皮质醇(cortisol)、可的松(cortisone)、环磷酰胺(cyclophosphamide)、环孢素A和其他环孢素、阿糖胞苷(cytarabine)、desocryptin、去氧孕烯(desogestrel)、地塞米松(dexamethasone)酯诸如乙酸酯、地佐辛(dezocine)、地西泮(diazepam)、双氯芬酸(diclofenac)、双脱氧腺苷、双脱氧肌苷、洋地黄毒甙(digitoxin)、地高辛(digoxin)、双氢麦角胺(dihydroergotamine)、二氢麦角毒素(dihydroergotoxin)、地尔硫卓(diltiazem)、多巴胺拮抗剂、多柔比星(doxorubicin)、益康唑(econazole)、恩屈嗪(endralazine)、脑啡肽(enkephalin)、依那普利(enalapril)、依前列醇(epoprostenol)、雌二醇、雌氮芥(estramustine)、依托贝特(etofibrate)、依托泊甙(etoposide)、凝血因子IX、凝血因子VIII、非尔氨酯(felbamate)、芬苯达唑(fenbendazole)、非诺贝特(fenofibrate)、非索非那定(fexofenedine)、氟桂利嗪(flunarizin)、氟比洛芬(flurbiprofen)、5-氟尿嘧啶(5-fluorouracil)、氟西泮(flurazepam)、磷霉素 fosfomycin)、膦胺霉素(fosmidomycin)、呋塞米(furosemide)、戈洛帕米(gallopamil)、 γ 干扰素、庆大霉素、吉培福林(gepefrine)、格列齐特(gliclazide)、格列吡嗪(glipizide)、灰黄霉素(griseofulvin)、结合球蛋白、乙肝疫苗、肼苯哒嗪(hydralazine)、氢氯噻嗪(hydrochlorothiazide)、氢化可的松(hydrocortisone)、布洛芬(ibuprofen)、

异丁普生 (ibuproxam)、茚地那韦 (indinavir)、吲哚美辛、碘化芳香族 x- 射线对比剂诸如碘达胺 (iodamide)、异丙托溴铵 (ipratropium bromide)、酮康唑 (ketoconazole)、酮洛芬 (ketoprofen)、酮替芬 (ketotifen)、富马酸酮替芬 (ketotifen fumarate)、毒毛旋花子甙 K (K-strophanthin)、拉贝洛尔 (labetalol)、乳酸菌疫苗 (lactobacillus vaccine)、利多卡因 (lidocaine)、利多氟嗪 (lidoflazin)、利舒脲 (lisuride)、氢马来酸利舒脲 (lisuride hydrogen maleate)、劳拉西泮 (lorazepam)、洛伐他汀 (lovastatin)、甲芬那酸 (mefenamic acid)、美法仑 (melphalan)、美金刚 (memantine)、美舒麦角 (mesulergin)、甲麦角林 (metergoline)、甲氨蝶呤 (methotrexate)、甲地高辛 (methyl digoxin)、甲泼尼龙 (methylprednisolone)、甲硝唑 (metronidazole)、metisoprenol、美替洛尔 (metipranolol)、美克法胺 (metkephamide)、美托拉宗 (metolazone)、美托洛尔 (metoprolol)、酒石酸美托洛尔 (metoprolol tartrate)、咪康唑 (miconazole)、硝酸咪康唑 (miconazole nitrate)、米诺地尔 (minoxidil)、米索硝唑 (misonidazole)、吗多明 (molsidomine)、纳多洛尔 (nadolol)、萘维林 (nafiverine)、那法扎琼 (nafazatrom)、甲氧萘普酸、天然胰岛素、奈沙地尔 (nesapidil)、尼卡地平 (nicardipine)、尼可地尔 (nicorandil)、硝苯地平 (nifedipine)、尼鲁地平 (niludipine)、尼莫地平 (nimodipine)、硝西泮 (nitrazepam)、尼群地平 (nitrendipine)、硝基喜树碱 (nitrocamptothecin)、9- 硝基喜树碱、奥氮平 (olanzapine)、奥沙西泮 (oxazepam)、氧烯洛尔 (oxprenolol)、土霉素、青霉素类诸如苄胺青霉素 G (penicillin G benethamine)、青霉素 0、保泰松 (phenylbutazone)、吡考他胺 (picotamide)、吲哚洛尔 (pindolol)、哌泊舒 (piposulfan)、吡咯他尼 (piretanide)、吡贝地尔 (piribedil)、吡罗昔康 (piroxicam)、吡洛芬 (pirprofen)、plasminogenici 活化剂、泼尼松龙 (prednisolone)、泼尼松 (prednisone)、孕烯诺龙 (pregnenolone)、procarcabacin、丙卡特罗 (procaterol)、孕酮、胰岛素原、普罗帕酮 (propafenone)、心得安 (propanolol)、丙戊茶碱 (propentofyllin)、二异丙酚 (propofol)、普萘洛尔 (propranolol)、雷洛昔芬 (raloxifene)、利福喷汀 (rifapentine)、辛伐他汀 (simvastatin)、半合成胰岛素、索布瑞醇 (sobrerol)、somastostine 和其衍生物、生长激素 (somatropin)、思他宁 (stilamine)、盐酸磺苄心定 (sulfinalol hydrochloride)、磺吡酮 (sulfinpyrazone)、舒洛地尔 (suloctidil)、舒洛芬 (suprofen)、sulproston、合成胰岛素、他林洛尔 (talinolol)、红豆杉醇 (taxol)、泰素帝 (taxotere)、睾酮、丙酸睾酮、十一酸睾酮、丁卡因 HCl (tetracane HCl)、HCl 嘉拉米特 (tiaramide HCl)、托美丁 (tolmetin)、曲尼司特 (tranilast)、特居乐 (triquilar)、HCl 曲金刚胺 (tromantadine HCl)、尿激酶 (urokinase)、地西泮 (valium)、维拉帕米 (verapamil)、阿糖腺苷 (vidarabine)、阿糖腺苷磷酸钠盐 (vidarabine phosphate sodium salt)、长春碱 (vinblastine)、vinburin、长春胺 (vincamine)、长春新碱 (vincristine)、长春地辛 (vindesine)、长春西丁 (vinpocetine)、维生素 A、维生素 E 琥珀酸酯和 x- 射线对比剂。药物可以是中性种类的或碱性的或酸性的也可以是酸或碱的盐。特别地,对于具有减小的粒度的生物活性物质的成功产生,包括酸性或碱性基团的化学组成和官能团通常不是决定因素,除非与特定基质发生可能的化学反应。本发明不限于任何药物特定的类别、应用类型、化学型或功能分类。相反地,用于在本发明中使用的生物活性物质的适用性主要由所述物质的机械性质确定。此外,某些生物活性物质如果以颗粒剂型存在可以具有经由皮肤吸

收的益处。这种生物活性物质包括但不限于扶他林片 (Voltaren) (双氯芬酸)、罗非昔布 (rofecoxib) 和布洛芬 (ibuprofen)。

[0181] 便利地,生物活性物质能够经受住在未冷却的干磨过程中的典型温度,所述温度可能超过 80°C。因此,具有大约 80°C 或更高的熔点的物质是非常合适的。对于具有较低熔点的生物活性物质,可以将介质磨机冷却,因此允许具有明显较低熔解温度的物质得以根据本发明的方法进行加工。例如,简单的水冷式磨机将温度保持在 50°C 以下,或者可以使用冷却水来进一步降低碾磨温度。本领域技术人员将理解可以将高能球磨机设计成在大约 -30–200°C 之间的任何温度下运行。对于一些生物活性物质,可能有利的是将碾磨温度控制在明显低于生物活性物质熔点的温度。

[0182] 生物活性物质以商业上和 / 或由本领域已知的技术制备的常规形式获得。

[0183] 优选的但不是必需的,生物活性物质的粒度小于大约 1000 μm,如通过筛分析法确定的。如果生物活性物质的粗粒度大于大约 1000 μm,则优选的是使用另一种标准碾磨方法将生物活性物质基质的颗粒的粒度细化至小于 1000 μm。

[0184] 经加工的生物活性物质

[0185] 优选地,已经接受本发明方法处理的生物活性物质,包括这样的生物活性物质的颗粒,所述颗粒具有以颗粒数目计确定的平均粒度,所述平均粒度等于或小于从由以下组成的组中选出的尺寸 :10,000nm、8000nm、6000nm、5000nm、4000nm、3000nm、2000nm、1900nm、1800nm、1700nm、1600nm、1500nm、1400nm、1300nm、1200nm、1100nm、1000nm、900nm、800nm、700nm、600nm、500nm、400nm、300nm、200nm 和 100nm。

[0186] 优选地,已经接受本发明方法处理的生物活性物质,包括这样的生物活性物质的颗粒,所述颗粒具有以颗粒体积计确定的中值粒度,所述中值粒度等于或小于从由以下组成的组中选出的尺寸 :20000nm、15000nm、10000nm、7500nm、5000nm、2000nm、1900nm、1800nm、1700nm、1600nm、1500nm、1400nm、1300nm、1200nm、1100nm、1000nm、900nm、800nm、700nm、600nm、500nm、400nm、300nm、200nm 和 100nm。

[0187] 优选地,已经接受本发明方法处理的生物活性物质,包括生物活性物质的颗粒,而其中如以颗粒体积计测量的粒度分布的 Dx 选自由下列各项组成的组 : 小于或等于 10,000nm、小于或等于 5000nm、小于或等于 3000nm、小于或等于 2000nm、小于或等于 1900nm、小于或等于 1800nm、小于或等于 1700nm、小于或等于 1600nm、小于或等于 1500nm、小于或等于 1400nm、小于或等于 1300nm、小于或等于 1200nm、小于或等于 1100nm、小于或等于 1000nm、小于或等于 900nm、小于或等于 800nm、小于或等于 700nm、小于或等于 600nm、小于或等于 500nm、小于或等于 400nm、小于或等于 300nm、小于或等于 200nm 和小于或等于 100nm ; 其中 x 大于或等于 90。

[0188] 这些尺寸涉及完全分散或部分团聚的颗粒。

[0189] 加工后生物活性物质的团块

[0190] 包括生物活性物质颗粒的团块,其中所述颗粒具有在以上指定范围内的粒度,应当理解为落在本发明的范围内,不管所述团块是否超出以上指定的范围。

[0191] 包括生物活性物质颗粒的团块,其中所述团块具有在以上指定范围内的总团块尺寸,应当理解为落在本发明的范围内。

[0192] 包括生物活性物质颗粒的团块,如果在使用时或进一步加工时,所述团块的粒度

是在以上指定的范围内，则应当理解为落在本发明的范围内。

[0193] 包括生物活性物质颗粒的团块，在使用时或进一步加工时所述颗粒具有在以上指定范围内的粒度，则应当理解为落在本发明的范围内，不管所述团块是否超出以上指定的范围。

[0194] 加工时间

[0195] 优选地，将生物活性物质和研磨基质在最短的时间内（所述最短时间是为形成生物活性物质在研磨基质中的混合物以致所述活性物质已经改善溶出度所必须的最短时间）干磨从而最小化来自介质磨机和 / 或多个碾磨体的任何可能的污染。根据生物活性物质和研磨基质，这个时间变化很大，并可以短至 1 分钟至长至数小时。干磨时间超过 2 小时会导致生物活性物质的降解以及不合乎需要的增加的污染物水平。

[0196] 对于以下因素调节合适的搅动速率和总碾磨时间：研磨设备以及研磨介质的类型和尺寸、生物活性物质和研磨基质的混合物与多个研磨体的重量比、生物活性物质和研磨基质的化学和物理性质，以及可以按经验进行优化的其他参数。

[0197] 研磨基质与生物活性物质的掺杂以及研磨基质与生物活性物质的分离

[0198] 在优选方面中，研磨基质不与生物活性物质分离而是在终产物中保持与生物活性物质在一起。优选地所述研磨基质被认为对于药物产品是公认安全 (GRAS) 的。

[0199] 在可选方面中，将研磨基质与生物活性物质分离。在一个方面中，当研磨基质没有被完全碾磨时，将未碾磨的研磨基质与生物活性物质分离。在进一步的方面中，将经碾磨的研磨基质的至少一部分与生物活性物质分离。

[0200] 可以将任何部分的研磨基质去除，包括但不限于 10%、25%、50%、75% 或基本上全部的研磨基质。

[0201] 在本发明的一些实施方案中，经碾磨的研磨基质的显著部分可以包含具有与包含生物活性物质的颗粒相比相似和 / 或更小尺寸的颗粒。当经碾磨的研磨基质要与包含生物活性物质的颗粒分离的部分包含具有与包含生物活性物质的颗粒相比相似和 / 或更小尺寸的颗粒时，不适用基于粒度分布的分离技术。

[0202] 在这些情况中，本发明的方法可以涉及通过包括但不限于静电分离、磁性分离、离心（密度分离）、流体动力学分离、泡沫浮选的技术来将经碾磨的研磨基质的至少一部分与生物活性物质分离。

[0203] 有利地，将至少一部分的经碾磨的研磨基质从生物活性物质中去除的步骤可以经由诸如选择性溶解、洗涤或升华的方式来进行。

[0204] 本发明的优势方面将是研磨基质的使用，所述研磨基质具有两种或多种组分，其中至少一种组分是水溶性的并且至少一种组分在水中具有低的溶解度。在此情况下，洗涤可用于去除水中可溶的基质组分而留下包封在剩余基质组分中的生物活性物质。在本发明的高度优势方面，具有低溶解度的基质是功能性赋形剂。

[0205] 本发明的高度优势方面是适合在本发明的方法中使用的某种研磨基质（在干磨条件下它们物理分解至所需的程度）同样是药学可接受的并且因此适合在药物中使用。当本发明的方法不涉及研磨基质与生物活性物质的完全分离时，本发明包括：用于制备结合了生物活性物质和经碾磨的研磨基质的至少一部分两者的药物的方法，如此制备的药物以及使用治疗有效量的经由所述药物施用的所述生物活性物质治疗动物（包括人）的方法。

[0206] 所述药物可以只包括生物活性物质和研磨基质,或更优选地,生物活性物质和研磨基质可以与一种或多种药学可接受的载体结合,连同任何需要的赋形剂或在药物制备中普遍使用的其他类似试剂。

[0207] 相似地,本发明的高度优势方面是适合在本发明的方法中使用的某种研磨基质(在干磨条件下它们物理分解至所需的程度)同样适合在农用化学组合物中使用。当本发明的方法不涉及研磨基质与生物活性物质的完全分离时,本发明包括:用于制备结合了生物活性物质和经碾磨的研磨基质的至少一部分两者的农用化学组合物的方法,如此制备的农用化学组合物以及使用这样的组合物的方法。

[0208] 农用化学组合物可以只包括生物活性物质以及研磨基质,或更优选地,生物活性物质和研磨基质可以与一种或多种药用的载体结合,连同任何需要的赋形剂或在农用化学组合物的制备中普遍使用的类似试剂。

[0209] 在本发明的一种特定形式中,研磨基质适于在药物中使用并且也可以容易地通过不依赖粒度的方法与生物活性物质分离。这样的研磨基质在接下来的本发明详述中得以描述。这样的研磨基质是高度有利的,因为它们提供显著的灵活性,其程度以致研磨基质可以与生物活性物质一起结合在药物中。

[0210] 然后可以将生物活性物质和研磨基质的混合物与碾磨体分离并从磨机中移出。

[0211] 在一个实施方案中,将研磨基质与生物活性物质和研磨基质的混合物分离。当研磨基质没有充分碾磨时,将未经碾磨的研磨基质与生物活性物质分离。在进一步的方面,将至少一部分经碾磨的研磨基质与生物活性物质分离。

[0212] 碾磨体基本上对干磨过程中的破裂和腐蚀有抵抗力。

[0213] 相对于生物活性物质量的研磨基质量,以及研磨基质的碾磨程度,足以提供生物活性物质的减小的粒度。

[0214] 在本发明的方法的干磨条件下,研磨基质与药物物质既不发生化学反应也不发生机械反应,除非例如,当所述基质被故意选择以进行机械化学反应时。这样的反应可以是游离碱或游离酸转化成盐或者反过来也一样。

[0215] 优选地,药物是固体剂型,然而,其他剂型可以由本领域普通技术人员来制备。

[0216] 在一个形式中,在将生物活性物质和研磨基质的所述混合物与多个碾磨体分离的步骤后,以及在使用生物活性物质和研磨基质的所述混合物用于制造药物的步骤前,所述方法可以包括以下步骤:

[0217] 从生物活性物质和研磨基质的所述混合物中去除部分的研磨基质以提供富含生物活性物质的混合物;

[0218] 以及在药物的制造中使用生物活性物质和研磨基质的所述混合物的步骤,更具体地包括在药物的制造中使用富含生物活性物质形式的生物活性物质和研磨基质的混合物的步骤。

[0219] 本发明包括由所述方法制造的药物,以及通过经由所述药物施用治疗有效量的生物活性物质治疗动物(包括人)的方法。

[0220] 在本发明的另一个实施方案中,促进剂或多种促进剂的组合也包含在待碾磨的混合物中。适合在本发明中使用的这样的促进剂包括稀释剂、表面活性剂、聚合物、粘合剂、填充剂、润滑剂、增甜剂、调味剂、防腐剂、缓冲剂、湿润剂、崩解剂、泡腾剂和可以形成药物的

部分的药剂,所述药物包括固体剂型,或其他特殊药物递送所需的其他赋形剂,诸如以下在标题医药和药物组合物下所列举的药剂和介质,或其任意组合。

[0221] 生物活性物质和组合物

[0222] 本发明包括根据本发明的方法制备的药学可接受的物质,包括这种物质的组合物,包括包含这种物质和具有或不具有碾磨助剂、促进剂的研磨基质的组合物,包含这种物质和至少一部分研磨基质的组合物或包含与研磨基质分离的这种物质的组合物。

[0223] 在本发明的组合物内的药用物质以大约 0.1 重量% - 大约 99.0 重量% 的浓度存在。优选地,组合物内的药学可接受的物质的浓度将是大约 5 重量% - 大约 80 重量%,而 10 重量% - 大约 50 重量% 的浓度是高度优选的。理想地,在任何随后的去除(如果需要)任何部分的研磨基质之前组合物的浓度将是大约 10-15 重量%、15-20 重量%、20-25 重量%、25-30 重量%、30-35 重量%、35-40 重量%、40-45 重量%、45-50 重量%、50-55 重量%、55-60 重量%、60-65 重量%、65-70 重量%、70-75 重量% 或 75-80 重量% 的范围。当已经将部分或全部的研磨基质去除时,取决于被去除的研磨基质的量,在组合物中药学可接受的物质的相对浓度可能会相当高。例如,如果将全部的研磨基质去除,制备中颗粒的浓度可能达到 100 重量% (受制于促进剂的存在)。

[0224] 根据本发明制备的组合物不限于包括单一种类的药用物质。因此多于一种的药用物质可以存在于组合物中。当存在多于一种的药用物质时,由此形成的组合物可以在干磨步骤中制备,或者药学可接受的物质可以单独地制备,然后两者相结合以形成单一的组合物。

[0225] 药物

[0226] 本发明的药物可以包括药用物质,任选地与研磨基质或至少一部分研磨基质一起,所述研磨基质具有或不具有碾磨助剂、促进剂,与一种或多种药用载体,以及在药用组合物的制备中普遍使用的其他试剂相结合。

[0227] 本文使用的“药用载体”包括生理学相容的任何和所有溶剂、分散介质、包衣、抗菌剂和抗真菌剂、等渗剂和吸收延迟剂等。优选地,所述载体适合于胃肠外施用、静脉内施用、腹膜内施用、肌肉内施用、舌下施用、肺部施用、透皮施用或口服施用。药用载体包括无菌水溶液或分散液以及用于临时制备无菌注射溶液或分散液的无菌粉末。这种介质和药剂在药物制造中的用途是本领域中所公知的。除非任何常规介质或药剂与药用物质不相容,其在根据本发明的药物组合物的制造中的用途是预期中的。

[0228] 根据本发明的药用载体可以包括以下实例中的一种或多种:

[0229] (1) 表面活性剂和聚合物,包括但不限于聚乙二醇 (PEG)、聚乙烯吡咯烷酮 (PVP)、聚乙烯醇、交聚维酮、聚乙烯吡咯烷酮 - 聚丙烯酸乙烯酯共聚物、纤维素衍生物、羟丙基甲基纤维素、羟丙基纤维素、羧甲基乙基纤维素、羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯、聚丙烯酸酯和聚甲基丙烯酸酯、尿素、糖、多元醇、以及它们的聚合物、乳化剂、糖胶 (sugar gum)、淀粉、有机酸和它们的盐、乙烯基吡咯烷酮和乙酸乙烯酯;和或

[0230] (2) 粘合剂诸如多种纤维素和交联的聚乙烯吡咯烷酮、微晶纤维素;和或

[0231] (3) 填充剂诸如乳糖一水合物、无水乳糖、微晶纤维素和各种淀粉;和或

[0232] (4) 润滑剂诸如作用于待压缩粉末的流动性的试剂,包括胶体二氧化硅、滑石、硬脂酸、硬脂酸镁、硬脂酸钙、二氧化硅凝胶;和或

[0233] (5) 增甜剂诸如任何天然或人工增甜剂包括蔗糖、木糖醇、糖精钠、环己氨基磺酸盐、阿斯巴甜和乙酰舒泛钾 (accsulfame K) ;和或

[0234] (6) 调味剂 ;和或

[0235] (7) 防腐剂诸如山梨酸钾、对羟基苯甲酸甲酯、对羟基苯甲酸丙酯、苯甲酸及其盐、对羟基苯甲酸的其他酯诸如对羟基苯甲酸丁酯，醇类诸如乙醇或苯甲醇，酚类化学物质诸如苯酚，或四价化合物诸如苯扎氯铵 ;和或

[0236] (8) 缓冲剂 ;和或

[0237] (9) 稀释剂诸如药用惰性填料，诸如微晶纤维素、乳糖、二碱式磷酸钙、糖类和 / 或前述的任意混合物 ;和或

[0238] (10) 湿润剂诸如玉米淀粉、马铃薯淀粉、玉米淀粉、和改性淀粉、交联羧甲纤维素钠、交联聚维酮、羟基乙酸淀粉钠和它们的混合物 ;和或

[0239] (11) 崩解剂 ;和或

[0240] (12) 泡腾剂诸如泡腾剂伴侣 (effervescent couple) 诸如有机酸 (例如, 柠檬酸、酒石酸、苹果酸、富马酸、己二酸、琥珀酸、和褐藻酸和酸酐以及酸性盐) 、或碳酸盐 (例如碳酸钠、碳酸钾、碳酸镁、甘氨酸钠碳酸盐、L-赖氨酸碳酸盐和精氨酸碳酸盐) 或碳酸氢盐 (例如碳酸氢钠或碳酸氢钾) ;和或

[0241] (13) 其他药用赋形剂。

[0242] 适合用于动物尤其是人的本发明的药物典型地在制造和储存条件下必须是无菌和稳定的。包含生物活性物质的本发明的药物可以配制成固体、溶液、微乳状液、脂质体或其他适于高药物浓度的有序结构。取决于生物活性物质的性质以及由于提供和施用生物活性物质的优势 (例如, 增加的溶解度、更快的溶出度、增加的生物活性物质的表面面积等) 而导致的潜在增加的功效, 生物活性物质在本发明的药物中的实际剂量水平可以有所变化。因此本文中所用的“治疗有效量”将指的是在动物体中引起治疗反应所需的生物活性物质的量。对于这种应用有效的量将取决于 :所需的疗效 ;给药途径 ;生物活性物质的效力 ;所需的治疗持续时间 ;所治疾病的分期和严重性 ;患者的体重和患者的一般健康状况 ;以及处方医生的判断。

[0243] 在另一个实施方案中, 任选地与研磨基质或至少一部分研磨基质在一起的本发明的生物活性物质可以与另一种生物活性物质或甚至同一种生物活性物质组合成药物。在后一种实施方案中, 可以获得提供不同释放特性的药物 - 早期的从生物活性物质中释放, 以及后期从较大平均粒度的生物活性物质中释放。

[0244] 包含生物活性物质的药物的给药模式

[0245] 本发明的药物可以以任何药用方式施用于动物, 包括人, 诸如通过经口、经直肠、经肺、阴道内、局部 (散剂、软膏剂或滴剂) 、透皮、胃肠外给药、静脉内、腹膜内、肌内、舌下或作为口腔或鼻喷雾剂。

[0246] 用于口服给药的固体剂型包括胶囊剂、片剂、丸剂、散剂、小丸和颗粒剂。此外, 掺入任意的常用的赋形剂, 诸如之前列出的那些, 以及通常 5-95% 的生物活性剂, 并且更优选地以 10% -75% 的浓度, 将形成药用无毒性口服组合物。

[0247] 本发明的药物可以作为悬浮在可接受的载体 (优选水性载体) 中的生物活性剂的溶液经胃肠外施用。可以使用多种水性载体, 例如水、缓冲水、0.4% 的盐水、0.3% 的甘氨

酸、透明质酸等。这些组合物可以通过常规的、众所周知的灭菌技术来灭菌，或是通过无菌过滤灭菌。所得的水溶液可以被包装用于原样使用，或被冻干，冻干的制剂在施用前与无菌溶液混合。

[0248] 对于气溶胶给药，优选地将本发明的药物与表面活性剂或聚合物和推进剂一起提供。当然，所述表面活性剂或聚合物必须是无毒性的，并且优选的在推进剂中可溶。此类药剂的代表是包含 6 至 22 个碳原子的脂肪酸的酯或偏酯，诸如己酸、辛酸、月桂酸、棕榈酸、硬脂酸、亚油酸、亚麻酸、olesteric 和油酸与脂肪族多元醇或其环酐的酯。可以使用混合酯，诸如混合的或天然甘油酯。所述表面活性剂或聚合物按组合物的重量计可以占 0.1% -20%，优选地是 0.25-5%。组合物的余量通常是推进剂。根据需要，还可以包括载体，如同，例如用于鼻内递送的卵磷脂。

[0249] 本发明的药物还可以经由脂质体施用，其用于使活性剂靶向特定的组织，诸如淋巴组织，或选择性地靶向细胞。脂质体包括乳状液、泡沫、微团、不溶单分子层、液晶、磷脂分散体、薄片层 (lamellar layers) 等。在这些制剂中，将复合的微结构组合物单独地或连同与其结合的分子或其他治疗性或免疫原性组合物一起作为脂质体的一部分掺入。

[0250] 如上所述，可以将生物活性物质与研磨基质或至少一部分研磨基质一起配制成固体剂型（例如，用于口服或栓剂施用）。在此情况中，可能很少 / 或不需要添加稳定剂，因为研磨基质可以有效地作为固态稳定剂发挥作用。

[0251] 然而，如果生物活性物质要用于液体（或气体）混悬液中，一旦固相载体已被基本除去，包含生物活性物质的颗粒可能需要进一步的稳定化以确保消除或至少尽量减少颗粒团聚。

[0252] 治疗用途

[0253] 本发明的药物的治疗用途包括缓解疼痛、抗炎、治疗偏头痛、治疗哮喘以及治疗需要以高生物利用度施用活性剂的其他病症。

[0254] 需要生物活性物质的快速生物利用度的主要领域之一是缓解疼痛。弱镇痛剂，诸如环氧合酶抑制剂（阿司匹林相关药物）可以根据本发明制备成药物。

[0255] 本发明的药物还可以用于治疗眼部病症。即，生物活性物质可以配制为生理盐水中的水性混悬液或凝胶用于眼部给药。此外，生物活性物质可以以用于经鼻给药的粉末形式制备，以用于快速渗透中枢神经系统。

[0256] 心血管疾病的治疗也可以得益于根据本发明的生物活性物质，诸如心绞痛的治疗并且，尤其是吗多明 (molsidomine) 可以得益于更好的生物利用度。

[0257] 本发明的药物的其他治疗用途包括脱发、性功能障碍的治疗或牛皮癣的皮肤治疗。

[0258] 现在将参考以下的非限制实施例描述本发明。实施例的描述绝不限制本说明书的上述段落，而是提供用于举例说明本发明的方法和组合物。

[0259] 实施例

[0260] 对于碾磨和制药领域技术人员明显的是可以对上述方法作出许多改进和改型而不偏离基本的发明构思。例如，在一些应用中所述生物活性物质可以被预处理并且以预处理的形式提供给所述方法。所有这些改型和改进都被认为是在本发明的范围内，本发明的性质由上述描述和所附权利要求确定。此外，以下实施例仅提供用于说明的目的，而非意欲

限制本发明的方法或组合物的范围。

[0261] 以下物质被用于实施例中

[0262] 活性药物成分来源于商业供应商,赋形剂来源于商业供应商诸如 Sigma-Aldrich 或来源于零售商,而食品成分来源于零售商。

[0263] 以下磨机被用于研磨实验

[0264] Spex 型磨机 :

[0265] 使用振动式 Spex 8000D 搅拌机 / 磨机来实施小规模碾磨试验。将 12 个 3/8" 的不锈钢球用作研磨介质。将粉末装料和研磨介质装入具有大约 75mL 内体积的硬化钢瓶中。研磨后,将经碾磨的物质从瓶中倒出并筛分以去除研磨介质。

[0266] 磨碎机 :

[0267] 使用具有 110mL 研磨室的 1HD Union Process 磨碎机来执行小型磨碎机碾磨试验。研磨介质由 330g 的 5/16" 的不锈钢球组成。所述磨机通过装料口装料,其中先加入干物质,然后再加入研磨介质。在夹套冷却到 10–20°C 而转轴以 500rpm 旋转的条件下实施碾磨过程。在碾磨结束时,将经碾磨的物质从磨机中倒出并筛分以去除研磨基质。

[0268] 使用具有 1L 研磨室的 1HD Union Process 磨碎机或具有 750mL 研磨室的 1S Union Process 磨碎机来执行中型磨碎机碾磨试验。研磨介质由 3kg 的 5/16" 的不锈钢球组成或对于 1S 磨碎机由 1.5kg 的 3/8" 的不锈钢球组成。1HD 磨机通过装料口装料,其中先加入干物质,然后再加入研磨介质,而在 1S 磨碎机中先加入研磨介质,然后再加入干物质。在夹套冷却到 10–20°C 而在 1HD 磨碎机中转轴以 350rpm 旋转或在 1S 磨碎机中转轴以 550rpm 旋转的条件下实施碾磨过程。在碾磨结束时,将经碾磨的物质从磨机中倒出并筛分以去除研磨基质。

[0269] 使用具有 1/2 加仑研磨室的 1S Union Process 磨碎机来执行中型磨碎机碾磨试验。研磨介质由 7kg 的 3/8" 的不锈钢球组成。所述磨机通过装料口装料,其中先加入研磨介质,然后再加入干粉。在夹套冷却到 18°C 而转轴以 550–555rpm 旋转的条件下实施碾磨过程。在碾磨结束时,以 77rpm 的转速旋转 5min 从而将经碾磨的粉末通过底部出料口从磨机中倒出。

[0270] Simoloyer 磨机

[0271] 使用具有 2L 碾磨室的 Simoloyer CM01 (ZOZ GmbH, 德国) 来执行中型碾磨试验。研磨介质由 2.5kg 的直径为 5mm 的不锈钢介质组成。将所述介质经由装料口装入,其后装入干物质。碾磨容器使用水冷却为大约 18°C 的温度。磨机速度以循环模式运行:以 1300rpm 运行两分钟而以 500rpm 运行 0.5 分钟,等等。在碾磨完成时,将所述介质从磨机中倒出,使用有格栅的 (grated) 阀保留研磨介质。

[0272] Hicom 磨机

[0273] 在章动 Hicom 磨机中进行碾磨,使用 14kg 的 0.25" 的不锈钢研磨介质和 480g 的粉末装料。磨机以如下方式装料:预混介质和粉末,然后将混合物经磨机顶部的装料口加入至研磨室。碾磨以 1000rpm 执行并且通过倒置磨机并经由装料口清空来将磨机卸料。筛分回收的物质以将研磨介质与粉末分离。

[0274] 对以上给出的碾磨条件的变化在数据表中的变化栏中显示。这些变化的关键点显示在表 A 中。

[0275] 粒度测量：

[0276] 粒度分布(PSD)使用配备有Malvern Hydro 2000S泵装置的Malvern Mastersizer 2000来确定。使用的测量设置如下：测量时间：12秒，测量循环：3。最终结果通过平均3次测量值来得到。样品以如下方式制备：将200mg的经碾磨的物质加入到5.0mL含有1%PVP的10mM盐酸(HCl)中，涡旋振荡1分钟然后超声处理。将足够的此混悬液加入分散剂(10mM HCl)中以获得所需的遮蔽水平。如果必要，使用在测量室中的内超声探头施加1-2分钟的额外超声处理。待测活性成分的折射率在1.49-1.73的范围内。此通用方法的任何变化概括于表B中。

[0277]

变化#	磨机型号	碾磨速度 (rpm)	介质尺寸 (英寸)	介质质量 (kg)	卸载速度 (rpm)
A	1HD 1L		0.25		
B	1S 0.5gal			5	
C	1S 0.5gal			4	
D	1S 0.5gal	500			
E	1S 0.5gal	550-555			
F	1S 1.5gal	316-318		21	
G	1S 1.5gal	500		21	
H	1S 1.5gal	355		21	
I	1S 1.5gal	355		18	
J	1S 1.5gal			21	
K	1S 1.5gal			18.4	
L	1S 1.5gal	400			
M	1S 1.5gal			21	57
N	1S 1.5gal				57
O	1S 0.5gal	400			400
P	1S 0.5gal	500			350
Q	HICOM		1/8		
R	HICOM			11.7	

[0278] 表A. 碾磨条件的变化。只有在表格中列出的条件与上面列出的条件相比发生了变化

[0279]

变化#	样品分散剂	测量分散剂	添加方法
1		含有 0.1%PVP 的 DI 水	粉末添加
2	含有 0.2% Pluronic L81 的 DI 水	DI 水	
3		含有饱和草甘膦的 DI 水	粉末添加
4		含有饱和草甘膦的 DI 水	粉末添加
5	含有 1%PVP 的 DI 水	DI 水	
6		DI 水	粉末添加
7	含有 1%PVP 的 DI 水	含有饱和肌酸的 DI 水	
8	含有 1%PVP 的 DI 水	10mM HCl	
9	含有 0.2% Pluronic L81 的 DI 水	用 1M HCl 酸化	
10	含有 1%PVP 的 DI 水	含有 0.1%PVP 的 DI 水	
11	含有 1%PVP 的 DI 水	含有 1%PVP 的 DI 水	
12			在 PSD 测量前过滤

[0280]

[0281] 表 B. 粒度测量条件的变化

[0282] 缩写:

[0283] HCl :盐酸

[0284] Nap :甲氧萘普酸

[0285] PSD :粒度分布

[0286] PVP :聚乙烯吡咯烷酮

[0287] RI :折射率

[0288] Rpm :每分钟转数

[0289] SLS :十二烷基硫酸钠

[0290] SSB :不锈钢球

[0291] XRD :X 射线衍射

[0292] 在数据表中使用的其他缩写在以下的表 C(活性物质)、表 D(基质)、和表 E(表面活性剂) 中列出。在数据表中带有实施例编号的单个字母缩写用于识别表中的具体样品编号。在附图中所示的数据表中, 表面活性剂、基质的使用是可互换的而且并不一定规定所述物质的性质。

[0293]

API 名称	缩写
2,4-二氯苯氧乙酸	2,4D
蒽醌	ANT

塞来考昔 (Celecoxib)	CEL
西洛他唑 (Cilostazol)	CIL
环丙沙星 (Ciprofloxacin)	CIP
一水肌酸	CRM
环孢素 A	CYA
双氯芬酸	DIC
草甘膦	GLY

[0294]

氯吡嘧磺隆 (Halosulfuron)	HAL
吲哚美辛 (Indomethacin)	IND
代森锰锌 (Mancozeb)	MAN
美洛昔康 (Meloxicam)	MEL
美他沙酮 (Metaxalone)	MTX
甲磺隆 (Metsulfuron)	MET
甲氧萘普酸	NAA
甲氧萘普酸钠	NAS
孕酮	PRO
沙丁胺醇 (Salbutamol)	SAL
硫磺	SUL
苯磺隆 (Tribenuran)	TRI
食品	
杏仁	APR
肉桂粉	CNG
肉桂卷	CNQ

可可粒	CON
可可粉	COP
咖啡豆	COF
丁香	CLO
脱水豌豆	PEA
脱水扁豆 (bean)	BEA
葫芦巴 (Fenegreek)	FEN
枸杞 (goji berry)	GOJ
绿茶	GTE
姜粉	GIN
薰衣草	LAV
亚麻子	LIN
山竹果	MST

[0295]

覆盆子叶	RAS
姜黄	TUR

[0296] 表 C. 用于活性药物成分的缩写

[0297]

基质名称	缩写
碳酸钙	CAC
全脂奶粉	FCM
葡萄糖	GLU
无水乳糖	LAA
乳糖—水合物	LAC
食品级乳糖—水合物	LFG

苹果酸	MAA
麦芽糖醇	MAL
甘露醇	MAN
脱脂奶粉	SMP
碳酸氢钠	SB
氯化钠	SC
山梨醇	SOR
蔗糖	SUC
酒石酸	TA
柠檬酸三钠二水合物	TCD
乳清粉	WP
木糖醇	XYL

[0298] 表 D. 用于赋形剂的缩写

[0299]

表面活性剂名称	缩写
Aerosil R972 二氧化硅	AS
苯扎氯铵	BC
Brij700	B700

[0300]

Brij76	B76
克列莫佛 (Cremophor) EL	CEL
克列莫佛 RH-40	C40
Dehscofix 920	D920
多库酯钠	DS
Kollidon 25	K25

Kraftsperse 1251	K1251
卵磷脂	LEC
泊洛沙姆 188	P188
微晶纤维素	MCC
泊洛沙姆 407	P407
聚乙二醇 3000	P3000
聚乙二醇 8000	P8000
聚乙二醇 40 硬脂酸酯	P40S
聚乙烯吡咯烷酮 (Kollidon 30)	PVP
交联羧甲纤维素钠 (Primellose)	PML
羧甲基淀粉钠 (Primojel)	PRI
脱氧胆酸钠	SDC
十二烷基硫酸钠	SDS
十二烷基苯磺酸	SDA
N- 十二烷酰肌氨酸钠	SNS
十八烷基硫酸钠	SOS
戊烷磺酸钠	SPS
Soluplus HS15	SOL
Teric 305	T305
Tersperse 2700	T2700
Terwet 1221	T1221
Terwet 3785	T3785
吐温 (Tween) 80	T80

[0301] 表 E. 用于表面活性剂的缩写

[0302] 实施例 1 : 高体积分数碾磨

[0303] 使用多种磨机将一定范围的活性物质、基质和表面活性剂以多种组合进行碾磨。这些碾磨的细节与被碾磨的活性物质的粒度分布一起在图 1A-C 中显示。

[0304] 图 1A-C 显示使用本文中所述的本发明可以以高体积分数 ($v/v\% \geq 25\%$) 碾磨多种活性物质并产生纳米颗粒。以高体积分数碾磨可以在多种磨机中完成, 如通过在 SPEX 磨机中碾磨的样品 A、H-L、O、P、S、AG-AQ; 在 1/2 加仑 1S 磨碎机中碾磨的样品 B、D、X-AC; 在 Simoloyer 水平磨碎机中碾磨的样品 C、E、G; 在 110mL HD01 磨碎机中碾磨的样品 M; 在 1L HD01 磨碎机中碾磨的样品 N; 在 750ml 1S 磨碎机中碾磨的样品 Q、R、T-W 和在 HICOM 磨机中碾磨的样品 AD-AF 所示范。

[0305] 实施例 2 :甲氧萘普酸

[0306] 使用 1/2 加仑 1S 磨机将甲氧萘普酸在甘露醇中与一定范围的表面活性剂一起碾磨。这些碾磨的细节与被碾磨的活性物质的粒度分布一起在图 2A 中显示。

[0307] 在甘露醇中与表面活性剂一起碾磨的甲氧萘普酸 (图 2A 中的样品 A、D-J), 与在没有表面活性剂的情况下在甘露醇中碾磨的甲氧萘普酸 (样品 K, 图 2A) 相比, 导致了更高的收率。在甘露醇以及微晶纤维素或崩解剂交联羧甲纤维素钠中碾磨的甲氧萘普酸 (样品 L 或 M, 图 2A) 在两种情况下都导致具有大约 0.25 的 D(0.5) 的小粒度。

[0308] 实施例 3 :过滤

[0309] 本发明所使用的一些基质、碾磨助剂或促进剂是不溶于水的。这些物质的实例有微晶纤维素和崩解剂诸如交联羧甲纤维素和羟基乙酸淀粉钠。为了在与这些物质一起碾磨后更容易地表征活性物质的粒度, 可以使用过滤方法来移除这些物质以允许活性物质的表征。在以下实施例中, 将甲氧萘普酸与乳糖一水合物和微晶纤维素 (MCC) 一起碾磨。在过滤前和过滤后表征粒度并且使用 HPLC 测定法来确认过滤器让甲氧萘普酸通过的能力。所述碾磨细节和粒度在图 3a 中显示。注意在此表中带有碾磨细节的粒度是未过滤的。在没有显示碾磨细节的行中出现的粒度是过滤后的。被过滤的样品在活性物质部分中指出。通过在经 10 微米 poroplast 滤器过滤前和过滤后采集样品来进行 HPLC 测定。将采集的样品稀释以达到 100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 的标称浓度。HPLC 测定数据在表 3 中显示。

[0310] 将样品 A 与 5% 的 MCC 一起碾磨。过滤前的 D₅₀ 是 2.5 μm , 过滤后 (样品 B) 的 D₅₀ 是 183nm。样品 B 测定的浓度是 94 $\mu\text{g}/\text{ml}$, 这表明过滤方法几乎没有保留甲氧萘普酸。第二次碾磨 (样品 C) 在没有 MCC 存在的情况下进行。如预期地, D₅₀ 是 160nm。过滤后 (样品 D) 的粒度没有变化, 这表明如果该过滤过程确实除去了任何甲氧萘普酸, 那么它是以均匀的方式除去的。然后将一些样品 C 与 MCC 一起碾磨 1 分钟。这段时间足以让 MCC 掺入至粉末中, 但是不足以影响粒度分布。进行两次碾磨。样品 E 将 5% w/w 的 MCC 掺入至粉末中而样品 F 将 9% w/w 的 MCC 掺入至粉末中。掺入 MCC 后, 粒度显著增大。将这些样品 (样品 E 和 F) 过滤并重新测量尺寸。过滤后的粒度与起始物质样品 C 的粒度相同。对样品 E-H 的测定表明过滤不会除去任何显著量的甲氧萘普酸。粒度和测定数据的结合清楚地显示诸如 MCC 的物质可以被容易地和成功地除去以允许测量到活性物质的真实粒度。

[0311] 样品 I 和 J 是在存在 10 和 20% w/w 的 MCC 的情况下进行的碾磨。过滤后的粒度显示为样品 K 和 L。由于 MCC 组分的去除, 过滤再一次提供减小的粒度。并且再一次, 对样品 I-L 的 HPLC 测定显示在过滤过程中几乎没有损失甲氧萘普酸。

[0312] 此数据同样表明在本文公开的发明中 MCC 可以成功地用作共基质 (comatrix)。

[0313]

样品编号	HPLC 测定 ($\mu\text{g/ml}$)
B	94
D	93
E	99
F	96
G	98
H	97
I	94
J	89
K	91
L	84

[0314]

[0315] 表 3 :在样品的过滤前和过滤后对甲氧萘普酸的 HPLC 测定

[0316] 实施例 4 :甲氧萘普酸纳米制剂胶囊的溶出度

[0317] 实施例 4(a) 甲氧萘普酸 (200mg) 纳米制剂胶囊的制造将甲氧萘普酸纳米制剂的九种子批次 (sublot) 的经碾磨粉末合并在一起、滚筒压实、在Quadro® Comil®中加工并包封。对于每个碾磨子批次, 将 334g 甲氧萘普酸、599g 甘露醇、9.55g 聚维酮 K30 和 9.55g 十二烷基硫酸钠装入 8-qt V 混合器中混合 10 分钟, 产生具有 35% 甲氧萘普酸、63% 甘露醇、1% 聚维酮 K30 和 1% 十二烷基硫酸钠近似组成的粉末。

[0318] 然后将这些掺合物单独碾磨, 并在碾磨过程中将未碾磨的物质和样品周期性的排出并记录它们的量。在每个单独碾磨完成后, 将一定量的交联羧甲纤维素钠加入每个碾磨中。加入的交联羧甲纤维素钠的量基于留在磨机中的经碾磨的粉末的理论量, 以致在加入经计算的量后交联羧甲纤维素钠在所述粉末中的终浓度将是 5.38% w/w。在将交联羧甲纤维素钠加入磨碎机中后, 所述磨机运转 2 分钟。然后将经碾磨的粉末从磨机中卸出, 所述粉末具有 33.11% 甲氧萘普酸、59.61% 甘露醇、0.95% 十二烷基硫酸钠、0.95% 聚维酮 K30 和 5.38% 交联羧甲纤维素钠的近似最终组成。

[0319] 将获得的物质合并在 1cu. ft V- 混合器中并混合 20min。将所述混合粉末在Freund Model TF-156 滚压机中处理 (螺杆速度 = 13.4, 轧制速度 = 4.1, 压力 = 55kg/cm²)。将所述粉末处理大约 55min, 产生具有 2.3 至 2.7mm 厚度的带状物。

[0320] 将经滚压的带状物手工碾碎并送入配有 1143 微米筛网和 0.225 英寸隔板, 以

2000rpm 速度运行的Quadro® Comil® 197 的加料斗中。经碾磨的粒状物质的净产量是 4.183kg。

[0321] 使用配有 00 号交换零件的 MiniCap 100 胶囊填充机将所述经碾磨滚压的粒料包封入 00 号的白色不透明硬质明胶胶囊中。使用刮刀手工填充所述胶囊并周期性地检查总重、密封完整性和外观。目标填充重量是 604mg, 而空胶囊壳的平均重量是 117mg。然后在胶囊抛光机中将填充好的胶囊抛光。经填充抛光的胶囊的净产量是 4,183g(大约 6,925 个胶囊)。

[0322] 实施例 4(b) 经碾磨的甲氧萘普酸的溶出度

[0323] 使用按照美国药典 (USP) 装置 II (桨法 (paddle)) 装配的溶出度装置来确定经碾磨的甲氧萘普酸 (200mg) 胶囊 (见实施例 4a) 和市售的 Naprosyn® 250mg (甲氧萘普酸) 片剂 (Roche Pharmaceuticals®, Inc., USA) 的溶出度, 其中搅拌器速度是 50rpm。溶出介质是 900ml 在 pH5 的 0.1M 磷酸钠缓冲液中的 0.3% SLS。容器温度是 37°C。使胶囊与线沉降物 (wire sinker) 一起沉降。检验六个受试品并将每个时间点的数据平均。在每个时间点从每个溶出度容器中采集 1ml 样品, 经 0.45 μm 过滤器过滤并用 HPLC 分析。在下面表 4a 中的数据显示了在指定时间点每个受试品中的活性物质溶解量的百分比。

时间	溶解的标称物的百分比 (%)	
	Naprosyn 片剂 250mg	甲氧萘普酸纳米制剂胶囊 200mg
[0324]	0	0
	5	24
	10	40
	15	49
	20	55
	45	73
	60	79

[0325] 表 4a. Naprosyn® 片剂 250mg 和甲氧萘普酸纳米制剂胶囊 200mg 的溶出度特征

[0326] 结果表明经碾磨的甲氧萘普酸胶囊与市售的参比甲氧萘普酸相比溶解更快更完全。本领域技术人员将容易地理解更快速溶解的优势 - 在任何给定时间点可以获得更多的活性剂。换言之, 在经碾磨的甲氧萘普酸的初始剂量更小的情况下可以获得等量的溶解的甲氧萘普酸, 相反地参比甲氧萘普酸需要更大的初始剂量以达到相同量的溶解的甲氧萘普酸。此外, 如结果所明示的, 参比甲氧萘普酸甚至在最后的时间点也达不到完全的溶解, 而经碾磨的甲氧萘普酸在 20 分钟内就达到大于 90% 的溶出度, 并且在 45 分钟时间点基本完全溶解。此外, 较小剂量的经碾磨的甲氧萘普酸产生一定量的溶解甲氧萘普酸, 要产生同样量的溶解甲氧萘普酸需要有更大剂量的参比甲氧萘普酸。

活性物质 品名	第一基质 质量 (g)	表面活性剂 #1 质量 (%)	表面活性剂 #2 质量 (%)	第二基质 质量 (g)	时间 (分钟) % W/W	粒度 D(0.5) μm	变化 率 (%)		
							< 0.20 μm	< 0.30 μm	< 0.50 μm
A NAA 1 25 29 MAN 3 75					20	0.181	55	74	87
B NAA 60 30 34 MAN 138 69 SDS 2 1					50	0.181	55	73	92
C NAA 70 35 39 MAN 128 64 SDS 2 1					60	0.177	57	74	86
D NAA 60 30 35 LAC 138 69 SDS 2 1					40	0.232	44	59	70
E NAA 70 35 40 LAC 128 64 SDS 2 1					60	0.224	72	81	92
F NAA 70 35 40 LAC 128 64 SDS 2 1					60	0.345	35	47	56
G NAA 80 40 45 LAC 118 59 SDS 2 1					45	2.039	19	26	31
H NAA 1 25 29 XYL 3 75					20	0.177	56	74	85
I NAA 1 25 30 LAA 2.2 55					20	0.2	20	65	75
J NAS 1.25 25 30 TA 3.75 75					20	0.311	37	49	59
K NAS 1.25 25 30 TA 3.75 74 P40S 0.1 1					30	0.303	36	50	62
L DIC 3 30 31 LAC 6.9 69 SDS 0.1 1					90	0.202	49	69	83
M DIC 3 30 31 MAN 6.7 67 SDS 0.3 3					90	0.157	63	79	86
N MEL 25 25 25 LAC 72 72 SDS 3 3					15	0.283	33	53	73
O MTX 1.5 30 33 LAC 3.45 69 P407 0.1 1					60	0.16	63	77	84
P MTX 1.5 30 33 LAC 3.5 70					60	0.28	40	52	59
Q MTX 17.2 43 47 LAC 22 56 SDS 0.4 1					0.142	70	83	88	91
R MTX 20 50 57 LAC 10.4 26 SDS 0.8 2 P407 0.8 2 SB 8 20					0.137	73	89	95	100
S MTX 2.5 50 54 LAC 2.35 47 SDS 0.8 2 P407 0.1 2					60	0.148	67	83	92

图 1A

品名	(g)	活性物质		第一基质		表面活性剂#1		表面活性剂#2		第二基质		粒度		变化									
		M/W %	V/V %	(g)	质量 (%)	M/W %	质量 (%)	M/W %	质量 (%)	(g)	质量 (%)	D(0.5) μm	<0.20 μm	<0.30 μm	<0.5 μm	<1.0 μm	<2.0 μm						
T MTX	17.2	43	47	MAN	22.4	56	SDS	0.4	1			60	0.254	42	55	64	67	72	2				
U NAA	17.5	35	39	MAN	32	64	SDS	0.5	1			80	0.249	42	56	64	67	74					
V NAA	17.5	35	39	MAN	31.5	63	SDS	0.5	1	P40S	0.5	1	80	0.261	39	55	67	77	88				
W NAA	17.5	35	39	MAN	31.5	63	SDS	0.5	1	P3000	0.5	1	80	0.188	53	70	81	88	95				
X MAN	150.1	50	45	LAC	147.1	49	T3785	3.00	3			5	0.22	46	60	72	84	87	90	5			
Y MAN	150.1	50	45	LAC	150.0	50						5	0.292	35	51	67	81	85	56	5			
Z MAN	150.0	50	45	LAC	147.0	49	DS	3.02	3			5	0.274	38	53	67	80	84	76	5			
AA NAA	105.1	35	39	MAN	195.0	65						80	0.189	53	70	82	87	91	81				
AB MTX	60	30	33	LAC	137	67	SDS	3	1.5	P407	3	1.5			21	0.142	67	85	92	95	96	ND	2
AC MTX	60	30	33	LAC	137	67	SDS	3	1.5	P407	3	1.5			20	0.8	32	42	48	51	63	70	2,E
AD MTX	144	30	33	LAC	321.6	67	SDS	7.2	1.5	P407	7.2	1.5			4	0.243	44	58	68	74	84	93	2
AE NAA	35	39	MAN	302.4	63	SDS	4.8	1	PVP	4.8	1			6	0.226	44	63	80	88	93	94		
AF NAA	35	39	MAN	297.6	62	SDS	4.8	1	PVP	4.8	1	P3000	4.8	1	7	0.287	31	52	73	85	93	98	
AG MAN	2.5	50	45	LAC	2.35	47	SDS	0.15	3			15	0.318	31	48	65	80	84	5				
AH MAN	2.5	50	45	LAC	2.45	49	P188	0.05	1			15	0.33	30	46	64	77	82	5				
AI MAN	2.5	50	45	LAC	2.45	49	P40S	0.05	1			15	0.333	30	46	63	75	80	5				
AJ MAN	2.5	50	45	LAC	2.45	49	B700	0.05	1			15	0.337	29	46	63	76	81	5				
AK MAN	2.5	50	45	LAC	2.45	49	P407	0.05	1			15	0.342	28	45	63	76	82	5				
AL MAN	2.5	50	45	LAC	2.45	49	1	0.05	1			15	0.411	24	40	56	69	75	5				

图 1B

活性物质 品号	质量 (g)	% V/V	溶解 质量 (g)	% W/W	溶解 质量 (g)	% W/W	溶解 质量 (g)	第二基质 #1 表面活性剂 #2 表面活性剂	第二基质	粒度				变化 率 (%)								
										D(0.5) μm	% < 0.30 μm	% < 0.5 μm	% < 1.0 μm	% < 2.0 μm								
AM MAN	2.5	50	45	LAC	2.45	49	DS	0.05	1						15	0.462	22	37	52	65	71	5
AN MAN	2.5	50	45	LAC	2.45	49	SDS	0.05	1						15	1.369	1	6	20	43	56	5
AO MAN	2.5	50	45	LAC	2.45	49	SDA	0.05	1						15	1.766	0	2	14	38	52	5
AP MAN	2.5	50	45	LAC	2.45	49	CEL	0.05	1						15	1.86	0	2	14	37	51	5
AQ MAN	2.5	50	45	LAC	2.5	50									15	2.578	0	1	11	31	45	5

图 1C

	活性物质 量(g)	第一基质 量(g)	表面活性剂#1 量(g)	表面活性剂#2 量(g)	表面活性剂#3 量(g)	崩解剂 量(g)	粒度						变化					
							D(0.5) μm %	<0.30 μm %	<0.20 μm %	<0.10 μm %	<0.05 μm %	<0.020 μm %	<0.010 μm %	<0.005 μm %	<0.0020 μm %	<0.0010 μm %	<0.0005 μm %	
A NAA 105 35 39 MAN 189 63 SDS 3 1 P3000 3 1							80	0.19	53	71	84	91	95	90				
B NAA 105 35 39 MAN 189 63 SDS 3 1 P407 3.1 1							40	0.89	26	36	45	51	57					
C NAA 105 35 39 MAN 189 63 SDS 3 1 P407 3.1 1							60	0.31	36	49	61	69	76					
D NAA 105 35 39 MAN 189 63 SDS 3 1 P407 3.1 1							80	0.19	52	70	84	90	93	82				
E NAA 105.1 35 39 MAN 192 64 SDS 3 1							80	0.24	43	59	72	78	81	84.6				
F NAA 105 35 39 MAN 171 57 SDS 3 1 P3000 3 1 PVP 3 1 PM 15 5							80	0.27	39	54	67	74	78	89.2	12			
G NAA 105 35 39 MAN 171 57 SDS 3 1 P407 3 1 PVP 3.02 1 PM 15.1 5							80										88.2	
H NAA 105.2 35 39 MAN 174 58 SDS 3 1 PVP 3 1 PM 15.0 5							80										87.1	
I NAA 105 35 39 MAN 189 63 SDS 3 1 P3000 3 1							80	0.25	27	67	91	100	100	88				
J NAA 105.7 35 39 MAN 186 64 SDS 3 1 P3000 3 1 PVP 3.01 1							80	0.24	29	68	90	99	100	89.7				
K NAA 105.1 35.0 39 MAN 195 65.0							80	0.19	53	70	82	87	91	81				
L NAA 105 35.0 MAN 180 60.0							MCC	15 5	80	0.26	40	54	65	69	75	66	12,D	
M NAA 105 35.0 MAN 180 60.0							PM	15 5	80	0.24	42	58	69	76	85	51	12,D	

图 2A

活性物质 名称 (g)	第一基质 质量 %W/W	表面活性剂 #1 质量 (g)	表面活性剂 #2 质量 (g)	粒度				转化 效率 (%)
				<0.20 μm	D(0.5) μm	<0.30 μm	<1.0 μm	
A NAA 1.5 30 LAC 3.2 64 SDS 0.05 1 MCC 0.25 5				40	2.6	29	41	47 61 77 86
B 14A						0.2	68 79 84 94 99	12
C NAA 1.5 30 LAC 3.45 69 SDS 0.05 1				40	0.2	79 95 98 100 100	95	
D 14C						0.2	80 94 97 100 100	12
E 14C 2.5 95 MCC 0.13 5					1	1.3 34 49 52 56 60	88	
F 14C 2.5 91 MCC 0.25 9					1	0.8 36 52 56 62 72	83	
G 14E						0.2 79 92 96 99 100	12	
H 14F						0.2 79 93 97 99 100	12	
I NAA 1.5 30 LAC 2.95 59 SDS 0.05 1 MCC 0.5 10				40	6.4 12 19 25 43 64	96		
J NAA 1.5 30 LAC 2.45 49 SDS 0.05 1 MCC 1 20				40	8.6 0 0 7 31 56	95		
K 14I						1.7 32 44 53 77 94	12	
L 14J						4.1 0 0 12 61 92	12	

图 3A